

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento De Cirugía



**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA EN LA CIRUGÍA DE LESIONES
CON COMPRESIÓN QUIASMÁTICA**

TESIS DOCTORAL

BEGOÑA IZA VALLEJO

MADRID, 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



TESIS DOCTORAL

Titulo	Utilidad pronóstica de la tomografía de coherencia óptica en la cirugía de lesiones con compresión quiasmática
Autor	Begoña Iza Vallejo
Centro	Facultad de Medicina
Departamento	Cirugía
Directores	Rafael García de Sola Francisco Arnalich Montiel

**A mis padres
A Joaquín
A mi hijo**

AGRADECIMIENTOS

Deseo mostrar mi agradecimiento a todas las personas que, con su ayuda, han hecho posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, a los directores de esta tesis, el Dr. Rafael García de Sola y el Dr. Francisco Arnalich, por su guía y estímulo durante la elaboración de este trabajo.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Gregorio Marañón, en particular al Dr. Urcelay, la Dra. Cuesta y la Dra. Monsalve, por su colaboración y su paciencia a la hora de acompañarme en mis inicios en la neurooftalmología. Sin su contribución este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros del servicio de Neuroradiología, Pilar, Juan, y Pedro; siempre dispuestos a colaborar con una sonrisa. A Esteban y Daniel, de Otorrinolaringología, por las horas compartidas en quirófano.

Mi agradecimiento a mis compañeros del servicio de Neurocirugía, con de quienes aprendo día a día y son un estímulo constante. En especial a Fernando, por su contagioso optimismo y firme apoyo a la hora de realizar este trabajo.

Siempre estaré agradecida al Dr. García Salazar, de su mano me introduje en el apasionante mundo de la cirugía hipofisaria. No pasa un día en el que no le tenga presente.

Por supuesto, a mis padres, por inculcarme el valor del esfuerzo y la honradez.

A Joaquín, por estar siempre a mi lado, por su amor y su confianza, a menudo mayor que la mía propia.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	13
INDICE DE TABLAS	15
ÍNDICE DE FIGURAS.....	17
RESUMEN Y SUMMARY	23
I. INTRODUCCIÓN.....	33
1 LESIONES DE LA REGIÓN SELAR. ADENOMAS HIPOFISARIOS	35
1.1 Características fundamentales.....	35
1.1.1 Descripción general	35
1.1.2 Características y clasificación histológica	37
1.1.3 Clasificación hormonal	38
1.1.4 Clasificación anatómica	40
1.2 Reseña histórica de tratamiento quirúrgico	41
1.3 Epidemiología	45
1.4 Adenomas Incidentales.....	47
2 ANATOMÍA NORMAL DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO	50
3 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN POR COMPRESIÓN DE LA VÍA VISUAL.....	54
3.1 Mecanismo lesional	54
3.2 Evolución temporal de la recuperación postoperatoria de la vía visual.....	56
3.3 Evolución temporal de la recuperación postoperatoria del espesor de la CFNR	57
4 FUNCIÓN VISUAL EN LESIONES COMPRESIVAS DEL QUIASMA	61
4.1 Relevancia de los síntomas visuales.....	61
4.2 Pronóstico visual	63
4.3 Resultados de series de cirugía de AH.....	64
5 EXPLORACIONES OFTALMOLÓGICAS	67

5.1	Perimetría.....	67
5.1.1	Definición	67
5.1.2	Perimetría automatizada convencional (PAC).....	68
5.1.3	Interpretación de resultados	70
5.2	Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	78
5.2.1	Definición y funcionamiento	78
5.2.2	OCT de dominio tiempo.....	80
5.2.3	OCT dominio espectral.....	81
5.2.4	Swept-source OCT.....	82
5.2.5	Mediciones e interpretación.....	85
5.2.6	Limitaciones	87
5.2.7	Relevancia y aplicación clínica	89
5.2.8	Sensibilidad diagnóstica y correlación topográfica de las medidas de la CFNR por medio de OCT para lesiones compresivas del quiasma.....	90
5.3	Estudios neurofisiológicos.....	93
5.3.1	Potenciales evocados visuales (PEVO)	93
5.3.2	Electroretinograma (ERG)	98
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	103
1	HIPÓTESIS	105
2	OBJETIVOS.....	105
2.1	Principal.....	105
2.2	Secundarios.....	105
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	107
1	DISEÑO.....	109
2	RECLUTAMIENTO.....	109
2.1	Criterios de inclusión.....	109
2.2	Criterios de exclusión	110
3	EXPLORACIONES	111

3.1.	Historia clínica y datos epidemiológicos.....	111
3.2	Estudios de imagen	111
3.3	Oftalmológicas.....	113
3.3.1	Agudeza Visual (AV)	113
3.3.2	Motilidad ocular extrínseca e intrínseca.....	114
3.3.3	Medición de la presión intraocular (PIO) mediante tonometría de aplanación de Goldman en lámpara de hendidura	114
3.3.4	Estudio del campo visual (CV).....	114
3.3.5	Estudio de fondo de ojo tras dilatación con tropicamida al 0,5%.....	116
3.3.6	OCT	116
3.3.7	Estudio neurofisiológico	118
4	CIRUGÍA.....	121
5	SEGUIMIENTO.....	125
6	ESTUDIO ESTADÍSTICO	125
IV.	RESULTADOS.....	129
1	DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN BASAL PREOPERATORIA	131
1.1	Características generales y oftalmológicas preoperatorias	131
1.2	Análisis por grupos según espesor de CFNR preoperatorio.....	135
1.3	Análisis por grupos según grado de afectación del campo visual preoperatorio	138
2	CAMBIOS VISUALES TRAS LA CIRUGÍA.....	143
3	ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS.....	148
3.1	Valor predictivo de las medidas de OCT	148
3.2	Valor predictivo de factores clínicos.....	157
3.3	Valor predictivo de los estudios neurofisiológicos	158
3.4	Análisis multivariante	159
3.5	Cambios en la agudeza visual.....	159
4	EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA	161

4.1 Evolución temporal del espesor de la CFNR.....	161
4.2 Evolución temporal de la mejoría visual	163
V. DISCUSIÓN.....	167
1 Una mayor afectación campimétrica preoperatoria se asocia a un mayor tamaño tumoral y un menor espesor de CFNR en el cuadrante nasal y en los sectores H2, H3 y H4.	169
2 Las medidas de espesor de la CFNR por medio de OCT tienen capacidad predictiva de la mejoría del CV tras la cirugía.....	172
3 Evolución postoperatoria DM/OCT	177
3.1 La mejoría del CV se produce principalmente en los primeros 3 meses tras la intervención.....	177
3.2 El espesor medio de la CFNR disminuye tras la descompresión, salvo en el cuadrante temporal.....	177
4 La latencia de la onda b y la amplitud de la onda a del ERGf preoperatorio se correlacionan con la mejoría del campo visual tras la cirugía En la presente serie, se encontró una correlación significativa entre las medidas preoperatorias en el ERGf de la latencia de la onda b y la amplitud de la onda a con la mejoría de la DM postoperatoria.....	178
5 El tamaño tumoral es el único factor asociado a la mejoría del campo visual en el estudio multivariante	178
6 Nuevas líneas de estudio	179
VI. CONCLUSIONES.....	181
VII. ANEXO: CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS.....	185
VIII. BIBLIOGRAFÍA	215

ABREVIATURAS

AH	Adenoma hipofisario
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema nervioso central
EEUU	Estados Unidos de América
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
GH	Hormona de crecimiento
LH	Hormona luteinizante
FSH	Hormona folículoestimulante
PRL	Prolactina
TSH	Hormona estimulante del tiroides
AV	Agudeza visual
CV	Campo visual
PIO	Presión Intraocular
dB	Decibelio
PAC	Perimetría automatizada convencional
SITA	Swedish Interactive Threshold Algorithm
DM	Desviación media
DSM	Desviación estándar media
VFI	Visual field index
CFNR	Capa de fibras nerviosas de la retina
OCT	Optic Coherence Tomography
ANR	Anillo neuroretiniano
NO	Nervio óptico

PEVO	Potenciales evocados visuales
EEG	Electroencefalograma
ERG	Electroretinograma
RM	Resonancia Magnética
SE	Spin Eco
TSE	Turbo Spin Eco
CC	Craneocaudal
T	Transversal
AP	Anteroposterior
AB	Atrofia en banda
Dif DM	Cambio de la DM, diferencia entre DM final e inicial en valores absolutos
DT	Desviación típica o estándar
S	Sensibilidad
E	Especificidad
Fig.	Figura
GCL	Capa de células ganglionares

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación histopatológica de los adenomas hipofisarios de la OMS 2004
Tabla 2	Clasificación de Hardy modificada
Tabla 3	Escala de Knosp
Tabla 4	Escala cualitativa de compresión quiasmática en RM
Tabla 5	Características clínicas y demográficas de la población estudiada
Tabla 6	Comparativa de datos demográficos y medidas basales entre los grupos de ojos con CFNR normal y fina
Tabla 7	Comparativa de datos demográficos y medidas basales entre los grupos de distinta afectación visual inicial
Tabla 8	Valores de p para la comparativa de datos demográficos y medidas basales entre los grupos de distinta afectación visual inicial
Tabla 9	Tabla de contingencia para la mejoría visual para el conjunto de ojos estudiados, según el grupo de afectación visual inicial y final
Tabla 10	Tabla de contingencia para la mejoría del CV, según grupos de espesor de CFNR inicial fino o normal y según grupo de afectación visual inicial y final
Tabla 11	Comparación con la prueba de McNemar-Bowker de los cambios de grupo de CV, en global y según el grupo de espesor de CFNR inicial
Tabla 12	Coeficientes de correlación Rho de Spearman de las distintas medidas de OCT con la mejoría de DM y los niveles de significación de los mismos
Tabla 13	Coeficientes de correlación Rho de Spearman de las distintas medidas de OCT con la mejoría de DM, según los grupos de espesor de CFNR fino y normal iniciales y los niveles de significación de los mismos
Tabla 14	Área bajo la curva COR/ROC y nivel de significación estadística para los valores de espesor global <i>average</i> , del cuadrante nasal y del sector H3

para una mejoría de al menos un 10% de la DM basal.

Tabla 15	Tabla de contingencia para un valor de espesor de CFNR en H3 de 47 micras y una mejoría de al menos un 10% de la DM basal
Tabla 16	Coeficientes de correlación Rho de Spearman de los factores clínicos estudiados con la mejoría de la DM basal y los niveles de significación de los mismos
Tabla 17	Coeficientes de correlación Rho de Spearman de los parámetros neurofisiológicos estudiados y los niveles de significación de los mismos
Tabla 18	Valores de p para el análisis multivariante
Tabla 19	Coeficientes de correlación Rho de Spearman de las distintas medidas de OCT y parámetros neurofisiológicos con la agudeza visual basal y su mejoría, con niveles de significación de los mismos
Tabla 20	Medidas del espesor de la CFNR a lo largo del seguimiento
Tabla 21	Comparativa de los resultados de la presente serie con la de Danesh-Meyer y cols
Tabla 22	Comparativa de resultados de series que evalúan la capacidad pronóstica de las medidas de OCT preoperatorio.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Imagen histológica de un adenoma hipofisario típico
Figura 2	Profesor Dr. Harvey Cushing
Figura 3	Disposición de los axones de la CFNR en su trayecto hacia la cabeza del NO
Figura 4	Imagen oftalmoscópica de la cabeza del NO. Se señalan la excavación y el anillo neurorretiniano
Figura 5	Imagen de la visión endoscópica intraoperatoria durante la resección de un macroadenoma hipofisario incluido en nuestra serie
Figura 6	Hoja de impresión del campímetro Humphrey, estrategia SITA estándar
Figura 7	Hoja de impresión del campímetro Octopus, estrategia TOP
Figura 8	Esquema de funcionamiento del interferómetro de Michelson
Figura 9	Mapas de espesor de la CFNR y de desviación del espesor de la CFNR
Figura 10	Tabla de datos de análisis morfométrico de la papilla
Figura 11	Espesor promedio por cuadrantes y por sectores horarios
Figura 12	Gráfica expandida del perfil de espesor de la CFNR
Figura 13	Informe del estudio de la CFNR y de los parámetros morfométricos papilares
Figura 14	División de los 24 puntos del CV y el nervio óptico en sectores, según Garway-Head
Figura 15	Ondas del registro de PEVO patrón
Figura 16	Ondas de registro del ERG-Flash
Figura 17	Imágenes de la RM preoperatoria de un paciente con macroadenoma

productor de GH incluido en nuestra serie

- Figura 18 Perímetro Humphrey Field Analyzer de Carl Zeiss Meditec
- Figura 19 Perímetro 1-2-3 Octopus de Haag-Streit
- Figura 20 Cirrus HD OCT Carl Zeiss Meditec
- Figura 21 Representación de la segmentación de cuadrantes y horaria utilizada
- Figura 22 Equipo Swarzer-Topas para realización de estudio neurofisiológico visual
- Figura 23 Navegador Kick® de Brainlab
- Figura 24 Imágenes de la pantalla del sistema de neuronavegación utilizado durante la cirugía endoscópica transesfenoidal
- Figura 25 Imágenes del caso de craneofaringioma incluido en nuestra serie
- Figura 26 Imágenes correspondientes al caso de un paciente con quiste de la bolsa de Rathke incluido en nuestra serie
- Figura 27 Gráfica comparativa del perfil de espesor de la CFNR por sectores horarios entre el grupo de ojos con espesor normal y fino
- Figura 28 Gráfica comparativa del perfil de espesor de la CFNR por cuadrantes entre el grupo de ojos con espesor normal y fino
- Figura 29 Diagrama de cajas de la mejoría de la DM tras la cirugía para los grupos de espesor normal y fino.
- Figura 30 Tabla y representación gráfica del coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el espesor de la CFNR medido en el cuadrante nasal y la mejoría de DM
- Figura 31 Tabla y representación gráfica del coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el espesor de la CFNR medido en el sector H3 y la mejoría de DM

- Figura 32 Tabla y representación gráfica del coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el espesor de la CFNR medido en el cuadrante nasal y la mejoría de DM para cada grupo de afectación visual inicial
- Figura 33 Tabla y representación gráfica del coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el espesor de la CFNR medido en el sector H3 y la mejoría de DM para cada grupo de afectación visual inicial
- Figura 34 Curvas COR/ROC para las variables de espesor average, cuadrante nasal y sector H3
- Figura 35 Gráfico de la evolución temporal del espesor de la CFNR
- Figura 36 Gráfico de la evolución temporal de la DM
- Figura 37 Gráfico de la evolución temporal de la DM según los grupos de afectación visual inicial
- Figura 38 Gráfico de la evolución temporal de la DM según los grupos de espesor de la CFNR
- Figura 39 Imágenes sagital y coronal de la RM preoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo I
- Figura 40 Resultado de la perimetría preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo I
- Figura 41 Hoja de resultados de mediciones OCT preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo I
- Figura 42 Resultados de PEVO y ERG preoperatorios correspondientes al Caso Ilustrativo I
- Figura 43 Imágenes histológicas correspondientes a la muestra obtenida en la cirugía correspondiente al Caso Ilustrativo I
- Figura 44 Imágenes sagital y coronal de la RM postoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo I
- Figura 45 Resultado de la perimetría postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo I

- Figura 46 Hoja de resultados de mediciones OCT postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo I
- Figura 47 Resultados de PEVO y ERG postoperatorios correspondientes al Caso Ilustrativo I
- Figura 48 Imágenes sagital y coronal de la RM preoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo II
- Figura 49 Resultado de la perimetría preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo II
- Figura 50 Hoja de resultados de mediciones OCT preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo II
- Figura 51 Imágenes histológicas correspondientes a la muestra obtenida en la cirugía correspondiente al Caso Ilustrativo II
- Figura 52 Imágenes sagital y coronal de la RM postoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo II
- Figura 53 Resultado de la perimetría postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo II
- Figura 54 Hoja de resultados de mediciones OCT postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo II
- Figura 55 Imágenes sagital y coronal de la RM preoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo III
- Figura 56 Resultado de la perimetría preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo III
- Figura 57 Hoja de resultados de mediciones OCT preoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo III
- Figura 58 Resultados de PEVO preoperatorios correspondientes al Caso Ilustrativo III
- Figura 59 Imágenes histológicas correspondientes a la muestra obtenida en la cirugía correspondiente al Caso Ilustrativo III

- Figura 60 Imágenes sagital y coronal de la RM postoperatoria correspondientes al Caso Ilustrativo III
- Figura 61 Resultado de la perimetría postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo III
- Figura 62 Hoja de resultados de mediciones OCT postoperatoria correspondiente al Caso Ilustrativo III
- Figura 63 Resultados de PEVO postoperatorios correspondientes al Caso Ilustrativo III

RESUMEN Y SUMMARY

RESUMEN

Título:

UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LA CIRUGÍA DE LESIONES CON COMPRESIÓN QUIASMÁTICA

Introducción:

El grado de recuperación de la función visual tras el tratamiento de lesiones compresivas del quiasma es extremadamente variable e impredecible. Existen resultados contradictorios acerca de factores clínicos que pudieran ofrecer información pronóstica, tales como la edad, la pérdida preoperatoria de agudeza o campo visual, el tamaño tumoral o el tiempo de evolución de los síntomas visuales.

Se hace por tanto necesario el uso de un factor predictivo fiable y objetivo para ofrecer información a los pacientes acerca de sus posibilidades de recuperación y para la decisión de la indicación quirúrgica.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha mostrado como una técnica fiable para la cuantificación de la pérdida de células ganglionares de la retina a través de la medición del espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR). Estudios previos indican que posee una utilidad, tanto para cuantificar el daño de las células ganglionares por la compresión quiasmática, como para ofrecer un pronóstico de la capacidad de recuperación de la función visual en dichos casos.

Material y Métodos

Se efectuó un estudio prospectivo longitudinal entre pacientes con lesiones que comprimen el quiasma que fueron sometidos a cirugía de descompresión en el Hospital Gregorio Marañón entre febrero 2013 y agosto de 2014. Se realizó una valoración preoperatoria del estado de la función visual incluyendo una perimetría, OCT papilar y estudio neurofisiológico. Se realiza un seguimiento al mes, tres, seis y doce meses de la intervención. Se analizaron una serie de factores pronósticos de la recuperación visual así como la evolución temporal de la recuperación visual y de las medidas de espesor de la CFNR.

Resultados

Se incluyeron un total de 45 ojos de 23 pacientes con una edad media de 50,17 años. En el 86,9% se trataba de adenoma hipofisarios. El promedio de la desviación media (DM) de la perimetría preoperatoria es de $-11,82 \text{ dB} \pm 11,21$ y espesor global medio de la CFNR en el OCT de del campo. Se comprueba una mejoría del 62,5% de los pacientes con afectación visual inicial, mientras que el 37,5% permanece estable. La diferencia en la mejoría del campo visual entre aquellos con espesor global de la CFNR normal vs fino roza la significación estadística sin alcanzarla ($p \text{ } 0,06$). Sin embargo, se aprecia una correlación potente entre el grado de mejoría de DM y la medida de espesor del cuadrante nasal ($p \text{ } 0,03$) así como de la medida en el sectores H3 ($p \text{ } 0,04$). El diámetro craneocaudal tumoral y la clasificación radiológica cualitativa de compresión del quiasma muestran una correlación significativa inversa con la mejoría visual.

Existe también una correlación significativa con la latencia de la onda b (p 0,012) y la amplitud de la onda a (p 0,010) del Electroretinograma flash preoperatorio.

La mejoría de la DM se produce mayoritariamente en los tres primeros meses tras la cirugía. La medida global de espesor, así como la de los cuadrantes nasal, superior e inferior, muestra un descenso significativo al año, con respecto a la medida preoperatoria. El grosor del cuadrante temporal permanece estable.

Conclusiones

La medición del espesor de la CFNR preoperatoria, por medio de la tomografía de coherencia óptica, tiene capacidad para predecir la recuperación de la función visual tras la cirugía de resección de tumores que comprimen el quiasma, en especial las medidas del cuadrante nasal y sector H3. El espesor de la CFNR disminuye al final del seguimiento, salvo para el cuadrante temporal. Dentro de los estudio neurofisiológicos, el ERG muestra tener valor pronóstico de la recuperación visual. Por otro lado, el diámetro craneocaudal tumoral se muestra como único predictor independiente de mejoría.

SUMMARY

Title:

PROGNOSTIC VALUE OF OPTIC COHERENCE TOMOGRAPHY IN SURGICAL COMPRESSIVE LESION SURGERY

Introduction:

The extent of visual improvement after surgical excision of chiasmal compressive lesions is extremely unpredictable. Previous reports have evaluated a number of clinical features as predictive factors: age, preoperative visual field or visual acuity loss, tumour size or visual symptom duration. To date, none has been able to consistently predict visual recovery.

Methods that would reliably predict outcome would be welcome to both counsel patients about their foreseeable functional status after decompression and to tailor surgical timing.

Optic coherence tomography (OCT) has proven to be a reliable tool for quantification of ganglionar cell loss by measuring the thickness of the retinal nerve fibre layer (RNFL). Previous reports suggest it has ability not only to measure the neuronal loss in chiasmal compression, but also to provide prognostic information about visual field recovery after surgical treatment.

Material and methods:

Patients with intracranial lesions that had compressive effect on the chiasm were recruited between February 2013 and August 2015 in the Neurosurgical department of Hospital Gregorio Marañón. Preoperative visual assessment included visual field (VF) testing with perimeter, OCT RNFL measurement and neurophysiological evaluation. Follow up examinations were done at one, three, six and twelve months after surgical intervention. Several prognostic factors were examined and postoperative time course of visual recovery and OCT measures evolution were analysed.

Results:

A total of 45 eyes of 23 patients were included in the study, the median age was 50,17 years. 86,9% of the lesions were pituitary adenomas. The preoperative mean deviation (MD) was $-11,82 \text{ dB} \pm 11,21$ and the mean RNFL thickness $79,86 \mu\text{m} \pm 13,21$. 62,5% of the patients with initial VF defect improve after surgery, while 37,5% stay unaltered. The difference in improvement between eyes with thin and normal average RNFL does not reach statistical significance ($p 0,06$). There is strong correlation between MD improvement and RNFL thickness measured in the nasal quadrant ($p 0,03$) and H3 sector ($p 0,04$). Craniocaudal tumoral diameter and radiological qualitative classification of chiasmal compression have significant correlation with visual field improvement. There is also strong correlation between b wave latency and a wave amplitude of the preoperative flash electroretinogram and VF recovery.

MD improvement takes place predominantly in the first three postoperative months. RNFL average thickness, as that measured in nasal, superior and inferior

quadrants shows a significative decrease after a year from surgery. Temporal quadrant thickness stays unaltered.

Conclusions:

Preoperative CFNR thickness measured by optic coherence tomography has the ability to predict visual field recovery after surgical chiasmal decompression, especially that measured in the nasal quadrant an H3 sector. The CFNR thickness measures decline at the end of follow up, except for that of the temporal quadrant. Flash electroretinogram shows also prognostic value. In multivariate analysis tumour size is the only independent prognostic factor.

I. INTRODUCCIÓN

1 LESIONES DE LA REGIÓN SELAR. ADENOMAS HIPOFISARIOS

Las lesiones intracraneales que comprimen el aparato visual a nivel del quiasma son comunes en la práctica de la neurocirugía. En las regiones selar, paraselar y supraselar existe una gran variedad de lesiones que pueden ocasionar dicha compresión, desde anomalías vasculares a tumores.

Dentro del grupo tumoral, existe una gran diversidad histopatológica, pudiendo tratarse de craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke, aracnoideos, epidermoides o dermoides, meningiomas, gliomas, hamartomas, metástasis, craneofaringiomas. Sin embargo, los adenomas hipofisarios (AH) suponen el mayor porcentaje debido a la alta prevalencia de estas lesiones¹.

1.1 Características fundamentales

1.1.1 Descripción general

La glándula hipofisaria se compone de dos secciones que difieren tanto en su morfología y función como en su origen embriológico. Ambos componentes pueden dar origen a transformaciones neoplásicas; sin embargo, la inmensa mayoría provienen de la adenohipófisis en forma de adenomas benignos².

A diferencia de la neurohipófisis que proviene embriológicamente de una evaginación de células de neuroectodermo, el lóbulo anterior se forma a partir de una evaginación de epitelio ectodérmico de la orofaringe primitiva

(bolsa de Rahtke) que finalmente se separa de la orofaringe por el hueso esfenoidal en formación y se une a la neurohipófisis.

La adenohipófisis se compone de la pars distalis (lóbulo anterior), pars intermedia (lóbulo intermedio) y pars tuberalis (extensión de las células adenohipofisarias en la cara anterior del tallo hipofisario). Desde el punto de vista funcional, la glándula hipofisaria se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica^{2,3}.

En la adenohipófisis pueden generarse distintos tipos de tumores: adenomas hipofisarios típicos, adenomas atípicos y otros de incidencia extraordinariamente baja como son el carcinoma hipofisario y el oncocitoma de células fusiformes. En cuanto a la neurohipófisis, puede alojar un amplio abanico de patologías tumorales e inflamatorias, siendo la presencia de metástasis lo más frecuente.

Desde el punto de vista histológico, los adenomas son tumores epiteliales derivados de las células secretoras de la adenohipófisis. Al examen microscópico muestran grupos celulares monomorfos y sin estructuras acinares, a diferencia del tejido glandular normal.

La clasificación de los AH puede hacerse desde varios puntos de vista lo cual refleja la dualidad del problema clínico que suponen: endocrinológico por un lado y oncológico/compresivo por otro.

Desde el ángulo patológico se pueden clasificar basándose en características inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica, desde el endocrinológico, según su actividad hormonal y, desde el neuroquirúrgico y anatómico, según su tamaño y patrón de extensión.

1.1.2 Características y clasificación histológica

Aunque clásicamente se han descrito como tumores benignos, existe una creciente evidencia de la existencia de un subgrupo tumoral más agresivo, con mayor número de recurrencias e invasión, hasta en un 50% de los casos, de estructuras adyacentes ⁴.

Aún existe una falta de datos fiables y de consenso acerca de los marcadores histológicos de agresividad, tanto en términos de invasión como de proliferación celular. La definición actual de agresividad tumoral viene dada por la evolución clínica y, por tanto, esto no permite la toma de medidas preventivas para evitar las recurrencias.

La clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 2004 establece ^{5,6} la existencia de adenomas típicos, atípicos y carcinomas (0,2%); estos últimos se caracterizan por la presencia de metástasis (cerebro-medular y/o sistémicas). Hasta el 15% del total de AH se podrían englobar dentro del término adenomas atípicos. Los criterios establecidos para su inclusión en esta categoría son la presencia de invasividad, una cifra de Ki67 (MiB-1) $\geq 3\%$ y una tinción nuclear positiva e intensa para el p53. Estos criterios son algo ambiguos y la literatura ofrece cifras contradictorias.

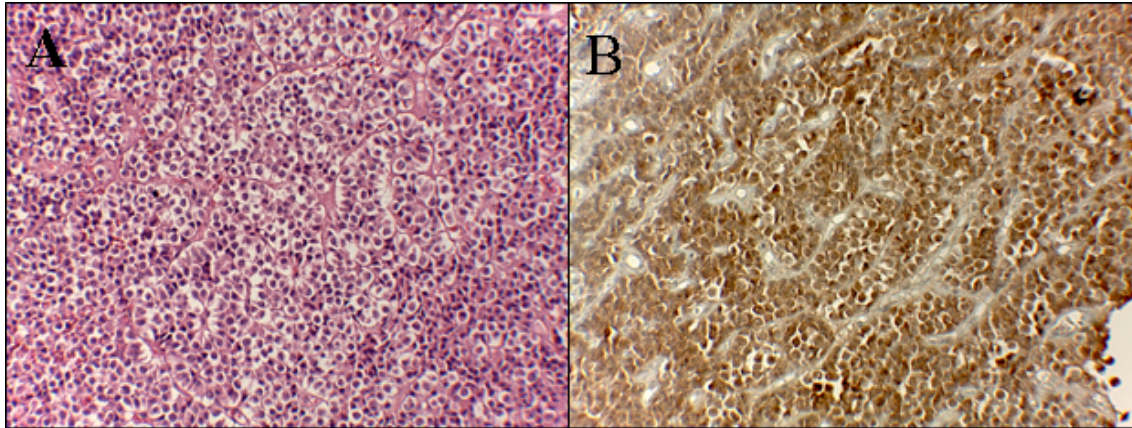


Figura 1. Imagen histológica de un adenoma hipofisario típico. A. Tinción de hematoxilina-eosina que muestra grupo de células uniformes sin estructura acinar sin signos de atipia. B. Tinción inmunohistoquímica para FSH (hormona folículo estimulante) positiva.

1.1.3 Clasificación hormonal

Se clasifican en:

- *Funcionantes o activos* desde el punto de vista endocrinológico: producen al menos una hormona medible en sangre y que provoca algún síndrome clínico.
- *No funcionantes*: sin secreción activa o funcional de productos hormonales, sin reflejo clínico por hipersecreción. El productor de FSH/LH es el más frecuente, seguido del de células nulas.
- *Silentes*: existe expresión hormonal inmunohistoquímica pero su secreción es insuficiente para repercusión clínica. Un gran número de ellos son secretores de ACTH.

Introducción

Tipo de adenoma OMS 2004	IHQ	Clínica
Productor de GH densamente granulado	GH	Acromegalia
Productor de GH pobremente granulado	GH	Acromegalia
Productor PRL pobremente granulado	PRL	Hiperprolactinemia
Productor PRL densamente granulado	PRL	Hiperprolactinemia
Mixto bicelular PRL/GH	PRL/GH	Acromegalia con hiperprolactinemia
Mamosomatotrofo	GH/PRL	Acromegalia con hiperprolactinemia
De células madre acidófilas	PRL/GH	Hiperprolactinemia, frecuente acromegalia
Productor ACTH densamente granulado	ACTH	Cushing, si inactivo (AH silente tipo1)
Productor ACTH pobremente granulado	ACTH	Cushing, si inactivo (AH silente tipo2)
Productor de TSH	TSH	Hiper o hipotiroidismo. Invasivos
Productor FSH/LH	FSH/LH	Inactivos
De células nulas (incluye variante oncocitoma)	Negativa/subunidad alfa	inactivo
Plurihormonal (AH silente tipo 3)	GH/PRL/TSH/FSH/LH/ACTH	Frecuente acromegalia, silente. Muy invasivos

Tabla 1. Clasificación histopatológica de los adenomas hipofisarios de la OMS

1.1.4 Clasificación anatómica

Clasificación de Hardy, modificada posteriormente por Wilson. Combina grados y estadios de extensión^{7,8} tanto caudal como hacia compartimento supraselar y lateral:

Grado 1	Tumor menor de 1 cm con silla normal o expansión focal
Grado 2	Tumor mayor de 1 cm con silla aumentada de tamaño sin extensión supraselar
Grado 3	Tumor mayor de 1 cm con extensión extraselar (perforación focal o del suelo de la silla turca)
Grado 4	Extensión supraselar importante o perforación difusa del suelo selar
Grado 5	Expansión por líquido cefalorraquídeo o hematoma
Estadio 0	No extensión Supraselar
Estadio A	Extensión supraselar sin deformación del III ventrículo
Estadio B	Extensión Supraselar con obliteración del receso anterior del III ventrículo.
Estadio C	Extensión Supraselar con elevación del III ventrículo
Estadio D	Extensión intracraneal dentro de: Fosa anterior/Fosa media/Fosa posterior
Estadio E	Invasión al seno cavernoso

Tabla 2. Clasificación de Hardy modificada.

En cuanto a la invasión tumoral de seno cavernoso, desde 1993 y con la generalización del uso de la resonancia magnética (RM), se populariza el manejo de la *escala de Knosp*⁹. Esta escala se basa en una gradación realizada sobre una

imagen coronal con contraste. Sin embargo, el diagnóstico de invasión depende con frecuencia de los hallazgos intraoperatorios, ya que los métodos de imagen continúan siendo poco sensibles para diferenciar con certeza la invasión frente a la compresión el seno cavernoso

Grado 0	Extensión lateral del tumor no sobrepasa la tangente que pasa por la cara medial de la ACI intracavernosa
Grado 1	Extensión lateral del tumor no sobrepasa la tangente que pasa por el centro de la ACI intracavernosa
Grado 2	Extensión lateral del tumor no sobrepasa la tangente que pasa por el cara lateral de ACI intracavernosa
Grado 3	Extensión lateral del tumor sobrepasa la tangente que pasa por cara lateral de la ACI intracavernosa
Grado 4	El tumor rodea 360º a la ACI intracavernosa

Tabla 3. Escala de Knosp

1.2 Reseña histórica de tratamiento quirúrgico

La cirugía de los adenomas hipofisarios supone un ejemplo de evolución progresiva de una técnica gracias a la perseverancia de sucesivas generaciones de cirujanos, evolución que continúa a día de hoy^{10,11}.

El interés por la glándula pituitaria y su patología se inicia en 1886 cuando Pierre Marie describe dos casos de acromegalia asociados a un aumento del tamaño

hipofisario ¹². Los primeros intentos de acceso a la glándula son transcraneales y se remontan a 1893 ¹³, si bien fue Victor Horsley el responsable de la primera serie significativa recogida entre 1904 y 1906 ¹⁴. Los conocimientos de la fisiopatología hormonal en esa época eran rudimentarios, por lo que el objetivo fundamental de la cirugía era la descompresión del aparato visual. Los distintos abordajes fueron modificándose durante los siguientes años por figuras destacadas como Dandy y Cushing, sin embargo, la alta mortalidad forzó la búsqueda de rutas alternativas.

Los estudios de Giordano a finales del siglo XIX marcaron las bases para que en 1907 Hermann Schloffer en Austria realizase la primera intervención transesfenoidal mediante una translocación nasal y abordaje nasal superior¹⁵. Este acceso fue modificado posteriormente debido a su alto índice de infección y su carácter desfigurante.

En 1909 Theodor Kocher añade la resección submucosa del tabique para facilitar la orientación y disminuir las infecciones ¹⁶. Al año siguiente, en Viena, el otorrinolaringólogo Oscar Hirsh describe la variación del abordaje vía endonasal transeptal transesfenoidal bajo anestesia local¹⁷. El refinamiento final lo aporta Albert Halstead ese mismo año introduciendo la incisión sublabial gingival como primer paso lo que mejora tanto la exposición del campo como el resultado cosmético¹⁸.

Harvey Cushing se aproximó inicialmente a los tumores hipofisarios por vía transcraneal, si bien sus desalentadores resultados le impulsaron a probar las nuevas rutas descritas por otros autores. Su primer abordaje transesfenoidal¹⁹ lo realiza en 1909 basándose en las descripciones de Schloffer, aunque posteriormente fue añadiendo modificaciones como la incisión sublabial y la resección submucosa del tabique. Debido a su influencia en la neurocirugía norteamericana y mundial de la

época, popularizó este abordaje durante las décadas de 1910 y 1920. Sin embargo, abandonó la vía transesfenoidal en favor de la transcraneal de manera radical. Las razones parecen ser una mejor descompresión del aparato visual y mejores resultados con menores complicaciones debido a su maestría en dicha vía. Siguiendo su ejemplo, la mayor parte de la comunidad quirúrgica dejó de lado los abordajes transesfenoidales. Recayó entonces en tres figuras principales la preservación y posterior renacimiento de esta técnica²⁰.

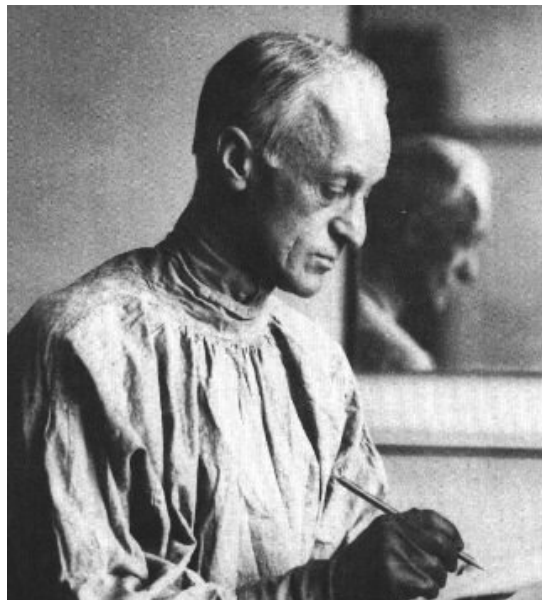


Figura 2. Profesor Dr. Harvey Cushing

El escocés Norman Dott aprende la técnica del propio Cushing y continúa usándola en Europa, añadiendo una mejor iluminación del campo y formando a otros, como es el caso del francés Gerard Guiot. Éste la practica en Francia y contribuye a su desarrollo, entre otros, con el uso del control fluoroscópico intraoperatorio como guía de localización del instrumental. Jules Hardy, acude a Europa desde Montreal y se

forma en la técnica con Guiot en París. A él debemos la contribución del uso del microscopio en esta abordaje, lo cual le permite en 1968 la introducción del concepto de microadenoma y su resección selectiva. Así mismo, extiende el uso de la técnica para otro tipo de lesiones como el craneofaringioma, cordoma y meningioma. A partir de entonces es cuando la curación endocrina pasa a ser un objetivo de la cirugía, así como la preservación de la función del resto glandular

Durante los años 70-80 se extiende el uso de la técnica por todo el mundo con figuras destacadas como Edward Laws y Charles Wilson, que consiguen resultados extraordinarios en sus largas series.

En los años 90 se inicia una nueva revolución con la introducción de las técnicas endoscópicas. Ya en 1961 Guiot experimentó con el uso del endoscopio, aunque no llegó a popularizarse hasta los 90, gracias a los avances de la Otorrinolaringología en el campo del tratamiento de la patología sinusal. Visto el potencial que la endoscopia tenía que ofrecer, se comienza a introducir primero tímidamente en procedimientos combinados y después de manera plena con figuras destacadas como Jho y Carrau, Frank y Pasquini, Kasam y Carrau, con cuyas contribuciones se abre un nuevo abanico de posibilidades quirúrgicas más allá de la silla turca.

1.3 Epidemiología

La prevalencia exacta de este tipo de tumores es difícil de calcular, ya que en muchos de los casos son clínicamente silentes o paucisintomáticos. Los principales métodos para su estimación son los estudios radiológicos sobre población sana, estudios de necropsias y los estudios epidemiológicos poblacionales. Todos ofrecen una visión sesgada, por ejemplo, los estudios realizados sobre autopsias tienen siempre una desviación hacia población de mayor edad y masculina, de la misma manera que los epidemiológicos no incluyen casos asintomáticos y dependen mucho de la distribución socioeconómica. Los estudios de RM en poblaciones sanas muestra una tasa de 2,7% de hallazgos patológicos generales incidentales, con una tasa del 0,15% para adenomas incidentales²¹.

Los registros de tumores oficiales no siempre ofrecen cifras fiables de adenomas hipofisarios ya que su carácter histológico benigno ha hecho que habitualmente no sean considerados para su registro²². Además, tampoco reflejan la prevalencia real: por un lado, no se tienen en cuenta los casos asintomáticos y por otro es una patología especialmente infradiagnosticada en el anciano, donde los síntomas de hipopituitarismo y defectos visuales pasan muchas veces desapercibidos. Por tanto se encuentran infrarrepresentados en las estadísticas y no coinciden con los datos arrojados por estudios radiológicos o de autopsias¹.

En los datos de 2006-2010 de los registros de tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) de EEUU²⁴, se estima una incidencia de tumores hipofisarios de 3,29/100.000 habitantes por año, suponiendo el 15,1% de todos

los tumores cerebrales primarios diagnosticados en ese periodo. Muestra también que la incidencia es mayor en mujeres y que aumenta progresivamente con la edad, siendo la media al diagnóstico de 51 años.

La prevalencia es un dato más adecuado para valorar el peso global de este grupo de tumores dado que, a su relativa alta incidencia, se une una supervivencia larga ligada a su carácter histológico benigno y la relativa frecuencia de casos asintomáticos que no reciben tratamiento.

Los rangos de prevalencia son muy amplios según el estudio que se consulte (entre 1 y 40% en los estudios sobre RM, 1-35% de autopsias¹). En un amplio metaanálisis realizado por Ezzat y cols¹ sobre estudios de imagen y autopsias, se calcula una prevalencia global de AH del 16,7% (22,5% y 14,4% respectivamente). Estas cifras suponen una prevalencia relativamente alta para la población general, con una frecuencia de macroadenomas de hasta 1 cada 600.

En cuanto a los estudios poblacionales, cabe mencionar los de Daly y cols en 2006²⁵ en Bélgica y Fernández y cols en 2010²⁶ en Reino Unido, con prevalencias de 1/1064 y 1/1289 respectivamente. Suponen cifras mayores a las de estudios anteriores, sin incluir los casos subclínicos, por lo que puede tratarse incluso de una infraestimación.

Como motivos del supuesto aumento de prevalencia se postulan varios^{25,26}: por un lado existe un aumento en la accesibilidad de pruebas diagnósticas, tanto de imagen con RM como de laboratorio. Además, los pacientes tienden a buscar atención médica por síntomas sutiles que antes pasaban más desapercibidos, como son la infertilidad, la disminución de libido o de la potencia sexual. Por último, las opciones de tratamiento han mejorado

sustancialmente, lo que disminuye la mortalidad y prolonga la supervivencia de estos pacientes.

Por todas estas razones y, por afectar en gran medida a personas jóvenes y activas, el manejo de los tumores hipofisario supone un gasto considerable, tanto en cuestiones médicas relacionadas con el diagnóstico, seguimiento y tratamiento, como desde el punto de vista social.

1.4 Adenomas Incidentales

Otro de los puntos interesantes en la epidemiología de los AH lo suponen los adenomas diagnosticados de manera incidental. Ya hemos mencionado el aumento de uso de técnicas diagnósticas de imagen y laboratorio, lo que en muchas ocasiones lleva al descubrimiento de lesiones que en principio no tienen relación con el motivo inicial de estudio.

El primer punto a destacar es la necesidad de búsqueda de síntomas asociados una vez conocida la lesión, pues si bien la mayoría de los incidentales son adenomas no secretores, hasta el 18% lo son, sobre todo de prolactina y GH²⁷. Muchos de estos pacientes con hallazgos supuestamente incidentales pueden presentar síntomas sutiles a los que previamente no se haya dado relevancia, por ejemplo síntomas más insidiosos relacionados con la hipersecreción de GH. En el otro extremo, el hipopituitarismo sobre todo en el anciano, está frecuentemente infra diagnosticado. Hay series que arrojan tasas de un 10,6 a 41,4% de hipopituitarismo en adenomas incidentales²⁸. Otros estudios hablan de déficit visuales de nuevo descubrimiento y no referidos por el

paciente, con una frecuencia de 4,5 %²⁹. Además, no está claro aún hasta qué punto niveles mínimamente elevados de GH /ACTH influyen en el desarrollo de enfermedades cardio y cerebrovasculares³⁰.

Así pues, la decisión acerca de tratamiento en aquellos AH descubiertos de manera aparentemente incidental pero que tienen una alteración endocrina asociada (por hiper o hiposecreción) es clara.

Sin embargo, aquellos realmente incidentales suponen un dilema clínico importante ya que su historia natural no es bien conocida.

Varios estudios^{29,31-33} sugerían un crecimiento de aproximadamente el 10% de los microadenomas y 20% de los macroadenomas durante el seguimiento. En un metaanálisis más reciente, Fernández-Balsells y cols³⁴ resalta la dificultad de interpretación de los estudios existentes sobre la historia natural, ya que en ellos no se diferencia entre incidentales y adenomas no secretores. En general, calculan una incidencia de crecimiento de un 5,8 por 100 paciente-año (12,5 para los macroadenomas, 3,3 para los microadenomas), 0,2 por 100 paciente-año de apoplejía hipofisaria (mayor en los macroadenomas con un riesgo de 1,1 por 100 paciente-año), 0,65 por 100 paciente-año para empeoramiento de la visión y 2,4 por 100 paciente-año de un nuevo déficit endocrinológico. La evolución parece peor para los macroadenomas que tienen mayor tasa de crecimiento, apoplejía y déficit endocrinológico.

Arita y cols ²⁸ ofrece cifras que mostrarían un crecimiento del 40% de los macroadenomas en el seguimiento, haciéndose sintomáticos en un 20% y con una tasa de apoplejía del 10%; Karavitaki y cols³⁵, una probabilidad de crecimiento del 44% a los 4 años para macroadenomas no funcionantes y

Molitch y cols³⁶ una tasa algo menor de crecimiento, el 10,6% a los 8 años para lesiones mayores de 1 cm.

En cuanto a la evolución de los síntomas visuales, diversos estudios muestran un aumento de los mismos en el seguimiento de macroincidentalomas: Reincke y cols³⁷ encuentran un 9,1% de incidencia de nuevo déficit de campo visual y Feldkamp y cols²⁹ de un 4,5%. En el caso de la serie de Dekkers y cols³⁸, se acaba indicando cirugía en un 21,4% de los pacientes en seguimiento debido al desarrollo de deterioro visual durante su seguimiento.

Aunque no existe evidencia científica clara acerca del manejo adecuado de las lesiones incidentales, las guías de práctica clínica actual^{39,40} indican tratamiento de aquellas lesiones con hipersecreción, desarrollo de hipopituitarismo, defecto visual sintomático, compresión evidente de quiasma y/o crecimiento documentado. Para aquellas en las que se opta por manejo conservador, es de vital importancia un seguimiento clínico-radiológico estrecho, en especial de los macroadenomas, debido a su potencial de crecimiento. Por tanto, el gasto sanitario asociado a estas frecuentes lesiones es alto, se opte por tratamiento activo o por observación.

2 ANATOMÍA NORMAL DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO

Llamamos cabeza del nervio óptico (NO), papila o disco óptico a la porción oftalmoscópicamente visible del nervio óptico, en el lado nasal del fondo de ojo. Está compuesto por el conjunto de los axones de todas las células ganglionares de la retina que, a través de la lámina cribosa, abandonan el nervio óptico. Tras la lámina cribosa, los axones se mielinizan y viajan hasta el cuerpo geniculado lateral⁴¹.

Los axones, al salir de los somas de las células ganglionares, se disponen en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en su trayecto hasta la cabeza del NO. Dicha capa, junto con la membrana limitante interna, constituye la capa más interna de la retina. De cada célula ganglionar se extiende un único axón en dirección al vítreo para entrar a formar parte de la CFNR. Ahí son agrupados en canales individuales formados por elongaciones de astrocitos especializados: las células de Muller⁴¹.

Los axones que proceden de las células ganglionares retinianas localizadas más próximas a la papila discurren por debajo de los que provienen de la periferia. Por ello, el grosor de la CFNR aumenta desde la periferia de la retina hacia el polo posterior, aunque existen diferencias regionales. Dichos axones confluyen en la papila del NO con un patrón organizado. Aquellas que vienen de la fóvea forman las fibras papilomaculares, que se dirigen a la parte temporal de la papila. Las fibras de la retina nasal, superior e inferior siguen un curso relativamente directo. Por otro lado, las fibras desde la retina temporal se

originan a cada lado de una línea horizontal divisoria, el rafe medial, y se dirigen a los polos superior e inferior de la cabeza del NO, pasando por encima y por debajo del haz papilomacular y formando las regiones arciformes⁴².

La papila suele estar levemente inclinada, de forma que los axones temporales siguen un ángulo obtuso al entrar y los axones nasales, un ángulo agudo. El tamaño de la papila varía de unas personas a otras, oscila entre 1.15 y 4.94 mm⁴¹.

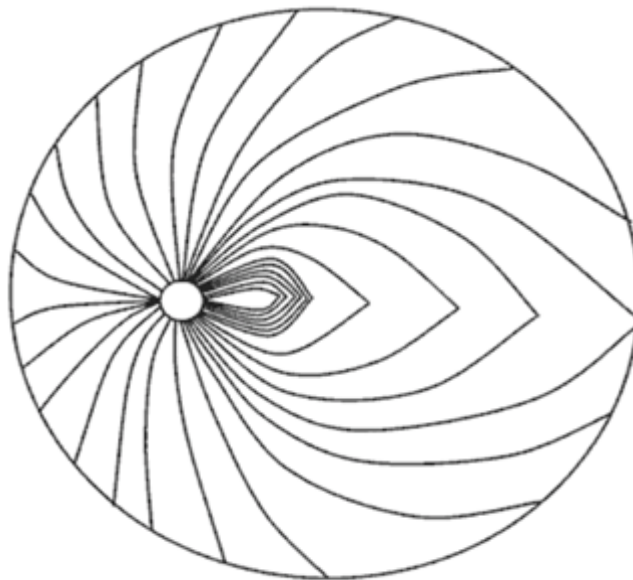


Figura 3. Disposición de los axones de la CFNR en su trayecto hacia la cabeza del NO

La parte central del disco normalmente contiene una depresión, la excavación, y un área de palidez que representa una ausencia, parcial o completa, de los axones, con una exposición de la LC. Está ocupado por los vasos centrales de la retina y su tejido conectivo⁴². El tamaño y localización de la excavación y la

palidez son normalmente la misma, pero no siempre es así, especialmente en casos de nervios patológicos, por lo que no deberían usarse como sinónimos. Mientras que la papila es sutilmente ovalada con disposición vertical y con un diámetro horizontal un 9% menor que el vertical, la excavación es levemente ovalada con disposición horizontal presentando un diámetro horizontal un 8% mayor que el vertical. El área de la excavación de la papila varía desde 0 hasta 3.07mm^2 y está directamente influida por el tamaño de la papila: a mayor tamaño de la papila, mayor excavación⁴¹. Para cuantificar la excavación se utiliza el cociente E/P (excavación/papila). Ya que el diámetro del disco óptico es ligeramente oval orientado verticalmente, y la excavación horizontalmente, la media de la relación excavación/disco en ojos normales debería ser ligeramente mayor en la dimensión horizontal^{43,44}. La mayoría de los ojos tienen un cociente excavación/disco de 0 a 0,3 y sólo entre un 1-2% tienen una excavación/disco de 0,7 o mayor⁴².

El anillo neuroretiniano (ANR) es el tejido entre la excavación y los márgenes del disco. Representa la localización de los axones y normalmente tiene un color rojo-anaranjado por su asociación a los capilares. Los vasos retinianos se montan por encima de la pared nasal de la excavación, con frecuencia doblándose sobre el margen de la excavación antes de cruzar el ANR hacia la retina⁴². El diámetro medio de los axones es de $0,72 \pm 0,07 \mu\text{m}$, con un diámetro medio más pequeño de las fibras en la porción inferotemporal del disco óptico que en aquellas de la porción superonasal. Además la densidad axonal es mayor en el segmento inferotemporal. Este hallazgo corresponde con el hecho de que la mayor parte del haz papilomacular entra en la cabeza del NO por este

área⁴³. La media del área del ANR está en un rango de 0,80 a 4,66 mm² (1,97±0,50 mm²)^{43,44}.

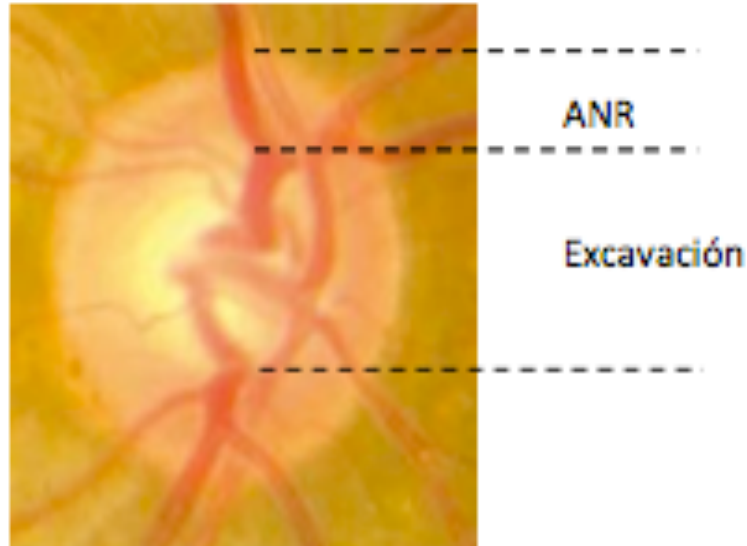


Figura 4. Imagen oftalmoscópica de la cabeza del NO. Se señalan la excavación y el anillo neuroretiniano

3 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN POR COMPRESIÓN DE LA VÍA VISUAL

3.1 Mecanismo lesional

El grado de recuperación visual tras la resección de tumores que comprimen el quiasma, depende del grado de daño que ocasiona la presión provocada por el tumor. Es deseable, por tanto, ser capaces de cuantificar dicho daño tanto desde el punto de vista estructural como por su repercusión funcional.

La compresión tumoral provoca una degeneración retrógrada de las células ganglionares de la retina y sus axones⁴⁵⁻⁴⁷. Estudios anatomopatológicos de especímenes con atrofia óptica por compresión quiasmática muestran atrofia marcada de fibras, tanto nasales como temporales, que se originan en células ganglionares nasales a la fóvea^{48,49}.

Estudios experimentales en animales han demostrado evidencia de desmielinización con proliferación de astrocitos y degeneración walleriana^{50,51} con signos de remielinización alrededor de la 5ª semana.

Desde el punto de vista fisiopatológico se postulan varios mecanismos de daño axonal por compresión⁵²:

- disrupción directa de la conducción a lo largo del axón debido a la compresión mecánica.
- alteración de flujo axoplásmico
- desmielinización con alteración de conducción de la señal

- isquemia axonal por compresión o elongación vascular que condiciones estenosis arterial
- muerte de las células ganglionares de la retina

Varios de estos mecanismos parecen tener un papel en el desarrollo del deterioro visual y explicarían la existencia de varias fases en el periodo de recuperación visual que se han descubierto en varios estudios.

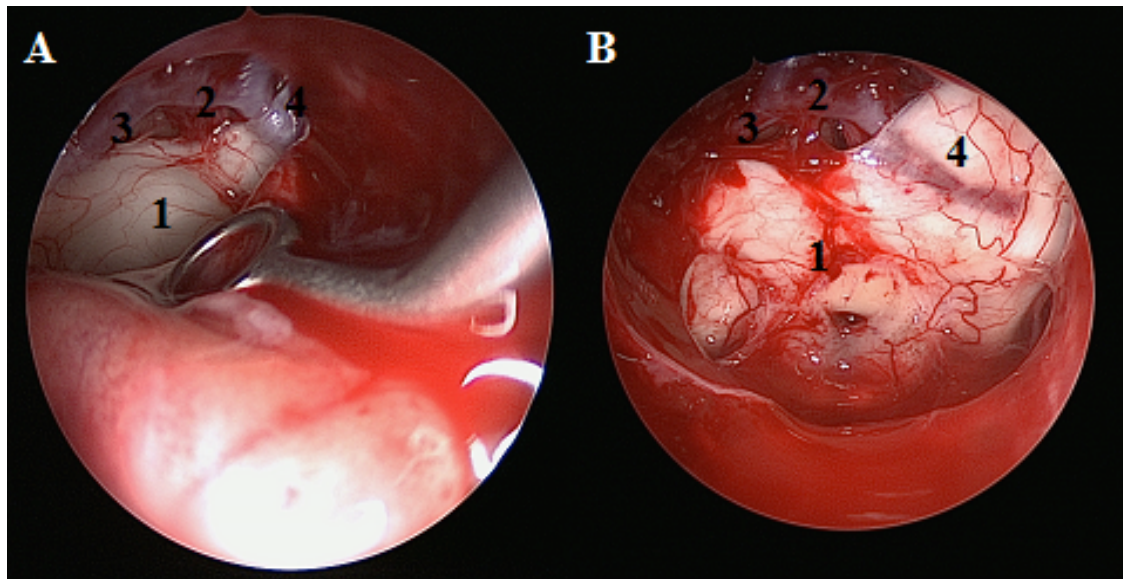


Figura 5. Imagen de la visión endoscópica intraoperatoria durante la resección de un macroadenoma hipofisario incluido en nuestra serie. A. Disección microquirúrgica de la cúpula tumoral con exposición de quiasma deformado (1) y arteria comunicante anterior (2). Adelgazamiento extremo del quiasma en su unión con ambos nervios ópticos, permitiendo incluso la visión por transparencia de ambos segmentos A1 de las arterias cerebrales anteriores bilateralmente (3 y 4). B. Detalle final de la resección, donde se aprecia que el quiasma ha recuperado parcialmente su posición (1). Es más evidente el adelgazamiento de tejido quiasmático en el lado izquierdo, donde se ve por transparencia el segmento A1 (4)

3.2 Evolución temporal de la recuperación postoperatoria de la vía visual

Numerosos estudios⁵²⁻⁵⁴ establecen tres fases principales de recuperación tras la descompresión del quiasma. Se muestran bastante unánimes en asegurar que el periodo de mayor mejoría es aquel que comprende los primeros 3-4 meses postoperatorios, sin que esto excluya la posibilidad de recuperaciones más tardías.

Existe un periodo inicial de recuperación precoz rápida, durante los primeros días y las primeras semanas, tras la liberación de la compresión. Se cree que en esta fase se restablece la interrupción de la conducción a lo largo del axón que se veía alterada por la compresión. Se acompaña de una recuperación de los potenciales evocados visuales (PEVO)^{55,56} y del Electroretinograma (ERNG) incluso minutos después de la descompresión⁵⁷. La mejoría puede llegar a ser espectacular en algunos casos.

Jakobsson y cols⁵⁸ corroboran la importante mejoría en los días iniciales tras la cirugía, sobre todo para el hemicampo temporal, demostrando una vez más que el bloqueo de conducción es un mecanismo importante en la fisiopatología de la lesión axonal ganglionar.

Continúa entonces una segunda fase de recuperación precoz más lenta, que sucede durante los primeros 2-4 meses. Es la más conocida desde el punto de vista clínico y en la que, como ya hemos mencionado, el campo visual muestra la mejoría más considerable. En ella se recupera el flujo axoplásmico, y se inician los procesos de remielinización.

Existe una fase final de recuperación diferida en la que se produce una mejoría más moderada que aunque probablemente no sea muy significativa, puede suponer una proporción de mejoría importante para algunos pacientes. Algunos autores confirman mejorías incluso más allá de los 12 meses después de la descompresión. La mejoría a largo plazo ha sido menos estudiada y los fenómenos que tienen lugar se conocen poco⁵⁹⁻⁶¹. Este proceso parece deberse a una progresión de los diferentes mecanismos iniciales de recuperación como la remielinización o debido a otros mecanismos biológicos como el remodelamiento de la vía visual. En algunos casos se trata de una mejoría gradual lenta y en otros es diferida tras una ausencia de progresión inicial.

Danesh-Meyer y cols⁵⁴ concluye que la mejoría fundamental ocurre en las primeras 6-10 semanas, aunque prosigue hasta el final del primer año postoperatorio. El estudio de Gnanalingham y cols⁶² demuestra la existencia de recuperación progresiva a lo largo de varios años, hasta los 5 postoperatorios estudiados. También ellos observan que más del 50% de dicha mejoría se consigue entre los primeros 3 a 6 meses tras la cirugía. Este hallazgo se muestra en consonancia con referencias anecdóticas previas no cuantificadas de mejorías a muy largo plazo.

3.3 Evolución temporal de la recuperación postoperatoria del espesor de la CFNR

Los estudios parecen sugerir que la mejoría clínica y la de las pruebas complementarias no sigue el mismo patrón temporal^{52,53}. Los cambios en el campo visual (cambio funcional) preceden a la pérdida de células ganglionares

(cambio morfológico) en los síndromes de compresión quiasmáticos. En el caso de la recuperación este patrón de desfase se mantiene.

Los estudios iniciales de Moon y cols⁵³ muestran que a pesar de una mejoría de la DM en un periodo de seguimiento de 3 meses, esta se acompaña de una disminución del espesor global y por cuadrantes (salvo para el temporal) de la CFNR. Lo mismo ocurre con los parámetros del ERG. Aunque el descenso inicial al mes se recupera parcialmente en el tercer mes postoperatorio, el valor final sigue siendo menor al basal.

Si bien en un estudio inicial Danesh-Meyer y cols⁶³ encontraron un pequeño aumento del espesor a las seis semanas de intervención (1% global y 5,5,% para el grupo de ojos con CFNR fina preoperatoria), en el estudio más reciente del mismo grupo⁵⁴ el empeoramiento inicial se recupera sólo parcialmente al final de seguimiento. Aunque existe un descenso del espesor CFNR a los 9-15 meses de la intervención, no alcanza un valor significativo. Así mismo, observan un mínimo aumento, que tampoco alcanza significación estadística, para los casos de espesor fino inicial, lo cual podría indicar una recuperación anatómica parcial.

En la misma serie, dentro del grupo con una DM normal al final del seguimiento, el sector temporal se mantiene más fino para aquellos con DM afectada de inicio vs DM inicial normal, dando idea de que la recuperación funcional completa no requiere una restauración anatómica íntegra.

La justificación de estos hallazgos parece encontrarse en un desfase temporal de la medición función-morfología. El deterioro de CV puede preceder a la pérdida de células ganglionares ya que puede darse sólo con una alteración

de la conducción. Si el insulto prosigue en el quiasma, se perderán células ganglionares y por tanto espesor de CFNR. La medida de dicho espesor se realiza a distancia del origen del insulto, por lo que la degeneración retrógrada precisa de más tiempo de evolución para hacerse evidente en la cabeza del nervio óptico. En estudios animales⁶⁴ se verificó que cuanto más lejano al globo y de menor intensidad era el daño axonal, existía una mayor latencia y menor grado de pérdida de células ganglionares. Se postula que, cuanto mayor sea la afectación de la función visual, más se prolongará en el tiempo la degeneración y más se retrasa la recuperación tanto funcional como morfológica⁵³.

Esta degeneración retrógrada puede proseguir una vez se ha resuelto la compresión y restaurado cierto grado de conducción. Probablemente el espesor definitivo, una vez pasado el tiempo, tenga una correlación directa más potente con la DM final alcanzada ya que será reflejo de la pérdida real de células y del número superviviente que realmente serán funcionantes⁶⁵.

En esta misma línea, el estudio de Danesh-Meyer y cols de 2006⁶⁵ plantea que el tiempo acentuará la relación estructura - función (CV): inicialmente el defecto visual es debido a la disfunción de un número variable de células, que irán muriendo progresivamente. El simple bloqueo de conducción ya se traduce en una alteración funcional (perceptible por el paciente y medible por el CV), sin que esto se vea reflejado en las pruebas morfológicas, como la medición de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) por tomografía de coherencia óptica (OCT). Si la descompresión del quiasma no llega a realizarse, se produce un daño axonal morfológico que se traduce en adelgazamiento

retrógrado de las fibras de células ganglionares de la retina, que se refleja en la medición del espesor de la CFNR.

La medición de OCT no se verá alterada hasta que dicha pérdida celular se produzca. Un paciente con una alteración del CV pero con un OCT de espesor normal parece ser indicativo de una simple disfunción sin pérdida definitiva de número de células ganglionares, de manera que inicialmente la relación estructura con función es menos potente. La recuperación funcional sería por tanto un reflejo de la reactivación funcional del grupo de células que no ha sucumbido. Una vez producida esta potencial recuperación el defecto residual se corresponderá con el número de células perdidas definitivamente medible por medio del OCT y la correlación será clara.

Por tanto aún no se dispone de evidencia suficiente para descartar un posible incremento del grosor del espesor a largo plazo. Si pudiera demostrarse inequívocamente, significaría que cuando disminuye no es sólo reflejo de pérdida axonal por muerte de la célula ganglionar sino también de disfunción grave reversible.

4 FUNCIÓN VISUAL EN LESIONES COMPRESIVAS DEL QUIASMA

4.1 Relevancia de los síntomas visuales

La frecuencia con la que los AH se asocian a defectos campimétricos es alta, entre el 9 y el 32%⁶⁶. Para el conjunto de los AH la afectación sintomática se calcula en torno a un 4-16%, con una incidencia de alteraciones oculomotoras de 1-6%. En la reciente serie de Ogra y cols⁶⁷ se refleja que el principal motivo de consulta a Neurocirugía es el déficit visual (38%), teniendo un tercio de estos pacientes una alteración grave de la CV. Por otro lado hasta en un 41% de aquellos cuyo motivo de consulta es otro (bien cefalea o alteración endocrinológica) se demuestra una alteración del CV una vez realizada una exploración adecuada.

La influencia de la sintomatología visual de los pacientes con AH en su calidad de vida suele quedar eclipsada por otros aspectos clínicos. Normalmente se utilizan scores multidimensionales que abarcan áreas tanto físicas como emocionales, de manera que la influencia de la sintomatología visual queda amortiguada por el resto de facetas estudiadas. Tal es el caso de la serie quirúrgica de McCoul y cols⁶⁸ en la que la puntuación de la escala global de calidad de vida no aumenta significativamente entre aquellos con mejoría de la función visual postoperatoria. En la serie de Karppinen y cols⁶⁹ se constata que, si bien el índice de calidad de vida global utilizado (cuestionario 15D) no es significativamente menor en pacientes con adenomas no secretores que en la población general, un estudio detallado de las subescalas mostraba puntuaciones

significativamente menores para los ítems de visión, sexualidad, depresión y vitalidad entre otros.

La serie prospectiva de AHNS de Tanemura y cols⁷⁰ demuestra, sin embargo, que el factor que más fuertemente se asocia a un descenso de la calidad de vida es la función visual, seguido del dolor y la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

En un estudio específicamente visual realizado en Japón, Okamoto y cols⁷¹ constata un claro descenso en los índices de calidad de vida asociada a la visión en un grupo de 154 pacientes. Utilizando la escala VFQ-25 (Visual Function Questionnaire de la National Eye Institute de 25 ítems) observa un descenso de todos los ítems, salvo para la visión en colores. En el análisis multivariante, tanto la DM en el ojo con mejor visión como el tiempo de evolución de los síntomas, se correlacionan significativamente con la calidad de vida percibida por el paciente. En los resultados de este grupo llama la atención la alta puntuación obtenida para la subescala de “dolor ocular” en contra de lo que ocurre con las enfermedades oftalmológicas crónicas más frecuentes como el glaucoma y la catarata.

Por tanto, la afectación visual en pacientes con adenomas hipofisarios tiene una gran relevancia tanto desde el punto de vista clínico como social, influyendo en la calidad de vida y autonomía del paciente. Es pues, de capital importancia poder suministrar información precisa acerca de las perspectivas futuras de función visual a aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía.

4.2 Pronóstico visual

El grado de recuperación de la función visual tras el tratamiento de lesiones compresivas del quiasma es extremadamente variable e impredecible. Se sabe que la mejoría puede suponer un incremento de la agudeza visual (AV), mejoría en la campimetría visual (CV) y también en la visión de colores.

La comparación de resultados entre las distintas series quirúrgicas se hace muy difícil por la diversidad de sistemas utilizados para realizar las medidas de la función visual, siendo en algunos casos cuantitativas y en otros meramente descriptivas. Dado que la AV puede no verse significativamente reducida hasta que el 50% del campo esté afectado, no parece adecuado incluir las medidas de AV en los escalas visuales ya que esto podría infraestimar el compromiso visual.

Existen resultados contradictorios acerca de factores clínicos que pudieran ofrecer información pronóstica, tales como la edad, grado de pérdida preoperatoria de AV o CV, tamaño tumoral, tiempo de evolución de los síntomas visuales. Sin embargo ninguno de ellos ha ofrecido datos consistentes y fiables^{47,59,62,72-76}.

Existen otros datos como el grado de atrofia óptica y la palidez del disco óptico que sí tienen relación con el pronóstico. Se trata no obstante de valoraciones subjetivas y sin relación cuantificable con el nivel de función visual. Otras medidas como la pérdida de reflejo retiniano, requieren técnicas muy específicas y difícilmente extensibles a la práctica clínica diaria⁷⁷.

Se hace necesario el uso de un factor predictivo fiable, consistente y cuyo uso pueda extenderse a la práctica clínica. Con él sería posible dar consejo e información a los pacientes acerca de sus posibilidades de recuperación visual. También tendría una utilidad crucial para la decisión de la indicación quirúrgica y del momento de la misma. Esto último se hace cada vez más necesario debido al incremento del número de casos en los que el diagnóstico de la lesión compresiva se hace de manera incidental.

4.3 Resultados de series de cirugía de AH

Las series más antiguas de Svien y cols⁷³ y Laws y cols⁴⁷ muestran tasas de mejoría de 70-80% de los pacientes utilizando escalas de discapacidad visual que combinan AV y CV, si bien no hacen referencia a ningún factor pronóstico en particular.

Findlay y cols⁷⁵ utiliza un sistema de gradación semicuantitativo para el estudio de la AV y el CV sobre una muestra de 34 pacientes. Observa una mejoría en el 85% de los casos en el defecto campimétrico, estando esa mejoría en relación a una menor afectación visual preoperatoria, sin correlacionarse con la edad, el tamaño tumoral ni el tiempo de evolución.

La serie de Cohen y cols⁷⁶ revisa los resultados de 100 pacientes intervenidos vía sublabial de macroadenomas hipofisarios, utilizando un sistema de gradación cualitativo de los defectos de CV. Recogen una mejoría en aproximadamente un 75% de los ojos tanto en campimetría como en agudeza visual postoperatoria, con un seguimiento de al menos 6 meses. Su estudio de

factores pronósticos demuestra que tanto una pobre AV preoperatoria, como la edad por encima de los 52 años son factores predictores de un mal resultado. Sin embargo, un deterioro preoperatorio del campo visual muy grave no necesariamente está ligado a un mal resultado funcional tras la descompresión. El largo tiempo de evolución de síntomas visuales preoperatorio es también un elemento ominoso, pero no como factor independiente sino en tanto en cuanto siempre se asocie a peor función visual prequirúrgica.

Lennerstrand y cols⁵⁹ recoge los resultados de 89 adenomas operados vía transcraneal y 39 vía transesfenoidal, con irradiación postoperatoria en la mayoría de ellos. En general documenta una mejoría de la agudeza tanto para la vía transcraneal como para la transesfenoidal (65% y 56% de pacientes respectivamente). Lo mismo ocurre con el defecto campimétrico (82% y 92% de pacientes con mejoría). Destacan como factores predictores de mala recuperación tanto una baja AV previa como la presencia de atrofia óptica. Sin embargo no encuentra correlación significativa de los resultados con la edad, el tiempo de evolución de los síntomas ni con el tamaño tumoral. Observan que la mayoría de esa recuperación ocurre en los primeros seis meses, si bien puede continuar más allá del año, como se observó en alguno de sus casos. En base a su experiencia opina que los potenciales visuales pueden mostrarse más sensibles que los test clínicos habituales para la detección de una disfunción de la vía visual.

Powell y cols⁷² en 1995 describe una serie de 67 pacientes operados vía transesfenoidal. Utiliza un sistema cualitativo de la medición del CV. La mejoría a los 6 meses del CV es muy alta así como la de la AV (88% de pacientes de manera

global, 77% la valoración por campos) si bien esta mejoría no en todos los casos va a la par.

Series de cirugía transesfenoidal de AH más modernas como la de Gnanalingham y cols⁶² de 2005 reflejan también mejorías en torno al 95% de los pacientes, con una normalización de la campimetría en un 35%. Consideran diversos factores clínicos como potenciales predictores de recuperación en los 82 ojos analizados retrospectivamente, y únicamente el grado de afectación preoperatoria del CV temporal superior en la perimetría automatizada preoperatoria se muestra como factor predictor independiente de mejoría.

Monteiro y cols⁷⁸ encuentra que el desplazamiento del quiasma en la RM tanto coronal como sagital posee una asociación significativa con el grado de afectación campimétrica inicial. En contra de las conclusiones de Gnanalingham y cols⁶², considera que el único factor clínico con capacidad de predicción de mejoría es el grado de atrofia óptica. Un defecto inicial grave puede mejorar si el insulto quiasmático ha sido de corta duración, sin llegar a desarrollar entonces una atrofia e independientemente del tamaño tumoral alcanzado. Sin embargo, la gradación de la atrofia no es un método cuantificable ni objetivo con fiabilidad suficiente.

5 EXPLORACIONES OFTALMOLÓGICAS

5.1 Perimetría

5.1.1 Definición ^{79,80}

La perimetría es el término que se utiliza para definir la técnica que cuantifica el campo visual (CV) de un paciente medido sobre una superficie curva. El campo visual se define como el área de visión que es percibida por un ojo cuando se encuentra en estado de fijación.

La medición del campo visual (CV) continúa siendo un instrumento diagnóstico de gran utilidad en la detección de lesiones a distintos niveles de la vía óptica, orientándonos en el diagnóstico topográfico de patologías que afectan a la misma. En muchas ocasiones, como ocurre con muchos AH, el primer signo que encontramos es un defecto campimétrico característico, como la hemianopsia bitemporal.

Existen básicamente dos tipos de estudios: test supraumbral en los que el perímetro detecta la capacidad del paciente para ver o no ver un estímulo (estrategias de screening) y los test umbral que se caracterizan porque determinan en cada punto la sensibilidad de la retina.

La sensibilidad visual para detectar la luminancia del estímulo se expresa en decibelios (dB). Es una escala logarítmica donde 1 dB corresponde a 0,1 unidades log. La definición de dB varía entre cada instrumento de perimetría. Habitualmente al máximo estímulo luminoso se le asigna el valor de 0 dB, y en

consecuencia un estímulo de 0,1% de la luminancia máxima correspondería a 10 dB; 0,01% de la luminancia máxima a 20 dB; 0,001% de la luminancia máxima a 30 dB y 0,0001% de luminancia máxima correspondería a 40 dB.

Para la detección de lesiones en la vía óptica se recomiendan estrategias de exploración interactivas rápidas. En la gran mayoría de casos es suficiente con el análisis de los 24° centrales del campo visual, con excepción de lesiones occipitales anteriores que producen una lesión de la semiluna temporal localizada entre 60°-90°⁸⁰

5.1.2 Perimetría automatizada convencional (PAC)

Gracias a su automatización, este sistema permite una mayor reproducibilidad en la exploración y menor dependencia de la experiencia del técnico que la realiza. Los dos perímetros automáticos más difundidos son el analizador de campos Humphrey (Humphrey Zeiss Systems, Dublin, California) y el perímetro Octopus (Haag-Streit International, Koeniz, Suiza). A día de hoy la perimetría manual cinética ha sido sustituida por los métodos automáticos, pudiéndose considerar estándar para el estudio neuro-oftalmológico las estrategias 24-2 SITA (analizador de campos Humphrey) y TOP (Octopus).

La PAC evalúa la diferencia a la sensibilidad a la luz utilizando un pequeño destello blanco (0,47o) sobre un fondo tenuemente iluminado (31,5 asb). Si el estímulo se ve, el perímetro volverá posteriormente y proyectará una luz 4 dB más débil hasta que el estímulo no se vea. Una vez se ha cruzado el umbral, el estímulo se aumenta en incrementos de 2 dB hasta que se cruce otra vez con el umbral. Si el estímulo original no se ve, el punto examina

repetidamente utilizando estímulos 4 dB más brillantes cada vez. Una vez se ha cruzado el umbral, el siguiente estímulo que se presenta es 2 dB más brillante y se determina el umbral. Los perímetros automatizados no examinan reiteradamente el mismo punto, sino que analizarán otros puntos y después vuelven a examinar el punto con un estímulo más brillante o más débil. Esto impide que el paciente cambie la fijación a la zona que se está estudiando.

Se trata de un sistema que tiene algunas limitaciones. Por un lado requiere de concentración y colaboración por parte del paciente, lo cual puede ser parcialmente superado con las estrategias de duración más cortas. Se necesita una pérdida aún sin determinar de células de la retina antes de que la PAC pueda detectar déficits funcionales. Otro problema que afecta a todos los test funcionales, es la alta variabilidad test-retest, especialmente en regiones dañadas de campo visual haciendo difícil detectar si el campo visual empeora en cada análisis.

En el caso del analizador de campos Humphrey, el test estándar para enfermos neuro-oftalmológicos sería 24-2 SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) que se realiza en 4-5 minutos, pudiendo recurrir a una estrategia SITAFast, aún más rápida, en casos de pacientes poco colaboradores, aunque asumiendo cierta pérdida en la precisión de los resultados obtenidos.

Para el perímetro tipo Octopus, la estrategia TOP es aún más rápida y ha demostrado una gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, en pacientes neuro-oftalmológicos, así como en la práctica infantil, permitiendo la obtención de test bastante fiables en niños, gracias a su corta duración (media de

2 minutos y medio).

Gracias a una menor duración de la prueba se consigue una menor variabilidad en pruebas sucesivas y menor efecto de fatiga por parte del paciente.

5.1.3 Interpretación de resultados

Los resultados obtenidos en una perimetría vienen recogidos en una hoja por cada ojo explorado en la que aparecen una serie de mapas y estadísticos. Los resultados de paciente se comparan con una amplia base de datos normalizada por edades para obtener un análisis estadístico de la situación.

En cada hoja ha de comprobarse la filiación del paciente, edad, fecha, ojo estudiado y estrategia utilizada.

5.1.3.1 Mapas

- Mapa de grises:

Es el más gráfico de todos, con el que hacerse una idea rápida de la alteración que sufre el paciente, pero al mismo tiempo el más impreciso para valoraciones comparativas de evolución en el tiempo. En estos mapas, a un rango numérico de sensibilidad le corresponde un color gris concreto, cuanto más sensibilidad más claro será este gris y viceversa, con bajas sensibilidades (umbrales de percepción altos) los grises serán más oscuros. Lo normal es que representen pasos de 5 dB.

- Mapa de valores umbrales

Se trata de un mapa numérico en el que se representa el inverso del logaritmo de la intensidad de la luz detectada en cada punto explorado expresado por tanto en dB. Cifras bajas representan estímulos intensos lo que indica menor sensibilidad en dicho punto. Ocasionalmente se indica entre paréntesis el valor obtenido en una segunda determinación.

- Mapas diferenciales

- Desviación total: representa, en cada punto estudiado, la diferencia entre el valor encontrado y el esperado para una persona de su misma edad, que hace la prueba correctamente. Los valores negativos en este mapa se corresponden con valores de sensibilidad inferiores a los esperados para ese paciente por su edad. En este mapa se empiezan a apreciar las reducciones de sensibilidad difusas o localizadas del paciente.

- Desviación del modelo: Representa la diferencia entre el valor encontrado y el que sería de esperar en un campo normal, cuya sensibilidad de los puntos “mejores” fuera similar a la del campo estudiado. En base a la asunción artificial de que en todo CV hay algunos punto sanos, se eleva la sensibilidad de todo el campo visual hasta que los puntos “sanos” tengan la sensibilidad de una considerada normal, dejando ahora en evidencia las zonas anómalas. Pone de relieve entonces defectos focales en caso de pérdida generalizada.

Ambos mapas diferenciales se acompañan de mapas de probabilidad que representa gráficamente la significación estadística de sus resultados, y se da

una leyenda en la que se observa la significación estadística en función de la profundidad de los escotomas en una escala de grises.

5.1.3.2 Índices globales del CV

Constituyen una forma de reducción de los datos a un número más manejable que represente con cierta exactitud la situación del CV.

- Desviación media (DM): Diferencia media entre sensibilidad normal esperada por la edad y sensibilidad del paciente explorado. Si se obtienen valores negativos, significa que la sensibilidad media general del individuo explorado es inferior a la de su grupo poblacional, valores positivos son supranormales. Una depresión generalizada relativamente moderada, afecta a la DM de forma significativa, mientras que una depresión importante, pero localizada, afecta a la DM sólo de forma discreta. El valor de la DM es, por tanto, un indicador de componente uniforme o difuso de la pérdida de campo visual. Se consideran valores normales de DM, los que se encuentran en ± 2 dB.

- Desviación Estándar Media (DSM): mide el componente no uniforme o localizado de la pérdida de CV determinando si la medida obtenida varía geográficamente o es uniforme a lo largo de los puntos del campo. Siendo su valor bajo con una DM alterada, indica que la pérdida de sensibilidad es uniforme a lo largo del campo. Si un área es extremadamente anormal se verá apropiadamente reflejado en un DSM anormal con una DM poco afectada.

- Índice de Campo visual (Visual Field Index VFI):. Para su cálculo a partir de los mapas de desviación modelo se tiene en cuenta tanto la gravedad como la localización del defecto. Se trata de un valor ponderado de manera que

las pérdidas centrales tienen un «peso» considerablemente superior que las periféricas, coincidiendo de este modo con la experiencia visual real del paciente. El VFI de un campo perimétricamente normal se establece como 100%. Por lo tanto, representa el porcentaje de visión útil residual del paciente.

5.1.3.3 Índices de confianza:

- Falsos positivos: representan respuestas afirmativas a estímulos no presentados. Este fenómeno se da en individuos ansiosos e hipercolaboradores. Se conocen por el término inglés de “happy trigger = gatillo feliz”.
- Falsos negativos: se dan cuando se muestra un estímulo más intenso en un punto dónde ya está calculado previamente el umbral de sensibilidad y el sujeto no responde. Puede indicar falta de atención o fatiga.
- Pérdidas de fijación

Introducción

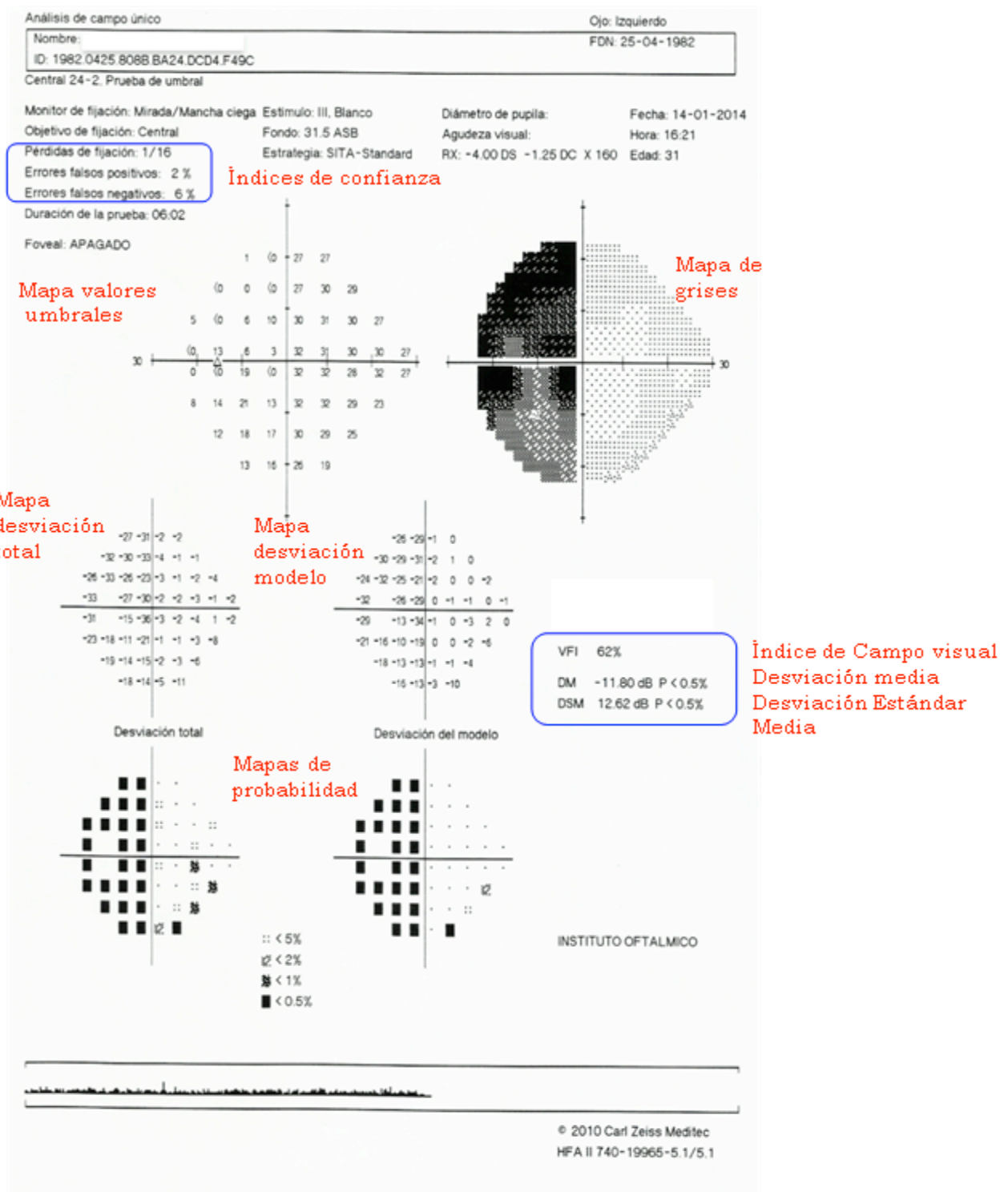


Figura 6. Hoja de impresión del campímetro Humphrey, estrategia SITA estándar

Introducción

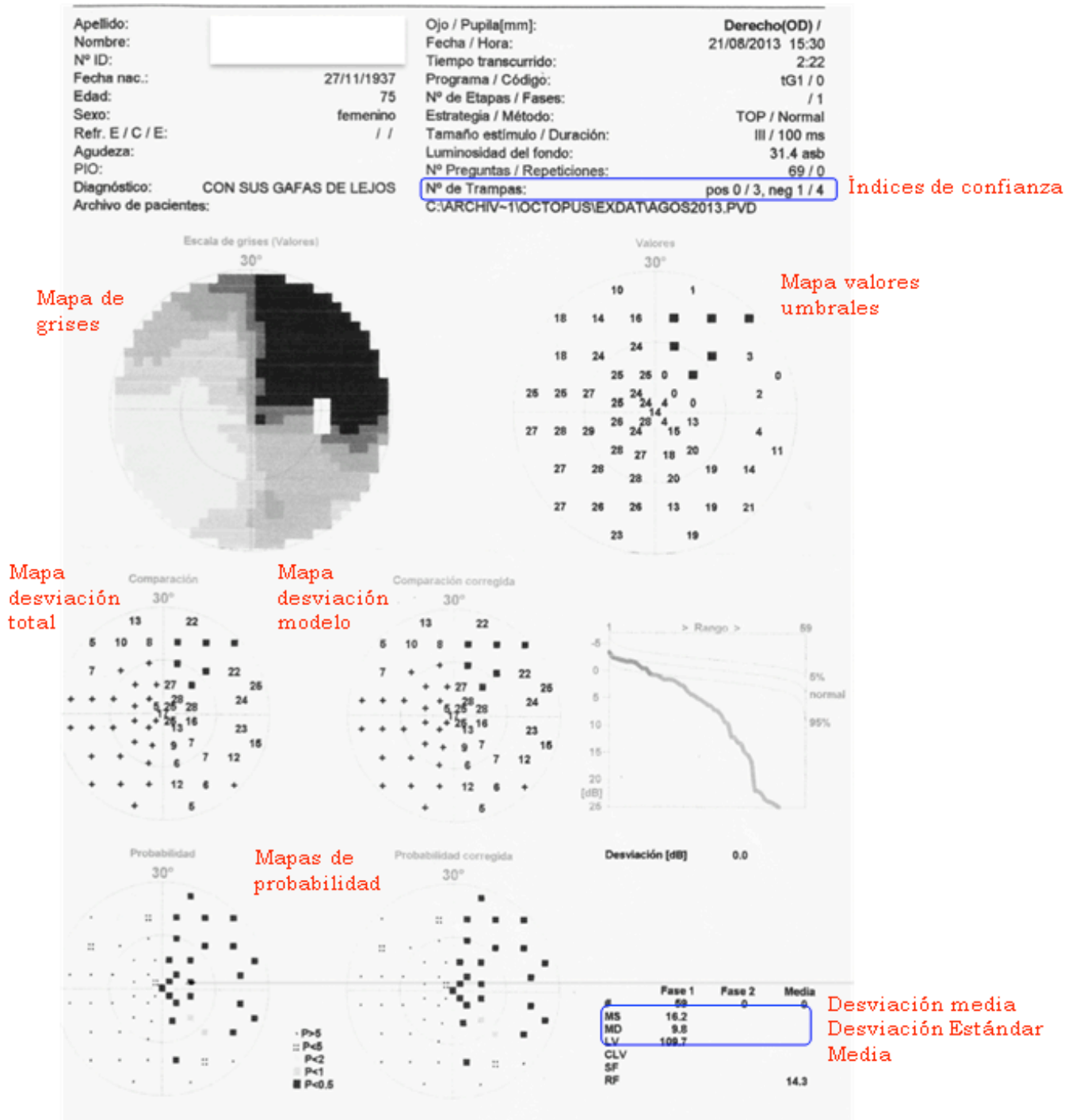


Figura 7. Hoja de impresión del campímetro Octopus, estrategia TOP

5.1.3.4 Defectos campimétricos provocados por lesiones de la región selar:

El patrón de pérdida visual campimétrica está en gran medida determinado por la posición relativa del quiasma. Para los pacientes afectados de AH que poseen quiasmas en posición anatómica neutra, la alteración comienza por las fibras decusantes inferiores ocasionando una hemianopsia bitemporal heterónima de predominio superior, es decir, que afecta a la mitad superior del hemicampo lateral de ambos ojos. Sin embargo, para aquellos casos con quiasmas prefijados, inicialmente se alteraría la parte posterior del quiasma produciendo un síndrome de la unión del quiasma con las cintillas ópticas ocasionando defectos homónimos.

Parte de las fibras nerviosas inferonasales tienen un pequeño recorrido en el nervio óptico contralateral antes de continuar hacia las cintillas ópticas (rodilla de Wilbrand). En etapas precoces del crecimiento de la lesión tumoral o en el caso de quiasmas marcadamente postfijados, podría darse una afectación de dichas fibras en la unión del nervio óptico con el quiasma. Se provocaría un deterioro de la AV y visión central ipsilateral asociado a un defecto superotemporal contralateral. A la conjunción de ambas lesiones se le conoce como síndrome de la unión de Traquair.

El defecto típico y más frecuente es, como ya se ha mencionado, una hemianopsia bitemporal heterónima, pero no se puede descartar la presencia de otros patrones incluso en el caso de quiasmas de posición neutra. Hay que tener en cuenta que dependiendo del patrón de crecimiento tumoral, en gran medida condicionado por su consistencia, hay un grado de asimetría considerable entre los defectos de ambos ojos. En la reciente serie de Ogra y cols ⁶⁷, el 41% de los

pacientes diagnosticados de AH y con afectación visual siguen este patrón, la mitad de ellos asimétrico. Sin embargo, un 33% presentaron una alteración unilateral (temporal y en menor proporción altitudinal), un 11% un déficit homónimo, un 4% un síndrome yuncional, un 2% una hemianopsia binasal y un 2% concéntrico bilateral. Esto da una muestra clara de gran diversidad de patrones frecuentes posibles.

Para otro tipo histológico de tumores de la región para y supraselar, los patrones de afectación campimétrica pueden ser diferentes, ya que su origen y relación anatómica con el quiasma pueden ser otros.

Característicamente la agudeza visual (AV) suele estar relativamente conservada, con una visión central preservada en gran parte de los pacientes.

Los pacientes afectados de una hemianopsia bitemporal heterónima suelen presentar una alteración de la percepción de profundidad. Se debe a que la convergencia determina el cruzamiento de los dos hemicampos temporales ciegos, lo que delimita un área triangular del CV completamente ciega con el ápex en la fijación, por lo que un objeto posterior a la fijación cae en las mitades nasales ciegas de las retinas y no es percibido⁸⁰.

5.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

5.2.1 Definición y funcionamiento

Se trata de una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva capaz de visualizar in vivo estructuras de la retina. Permite una visualización transversal con alta resolución y realizar un análisis cuantitativo de la morfología de sus capas. Es introducida en 1991 por Huang y cols⁸¹.

Se fundamenta en la interferometría de Michelson, un principio análogo al ultrasonido, pero en el que se emplean ondas de luz en vez de sonido. La velocidad de la luz es casi un millón de veces superior a la del sonido y esta diferencia es la que permite obtener una resolución mucho mayor que la de la ecografía convencional, en una escala de hasta 10 micras.

El aparato cuenta con una fuente de luz mediante un láser diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 nm). Se divide en dos haces, uno de los cuales va dirigido a la retina, y el otro a un espejo de referencia. En la retina el haz recorrerá las diferentes capas y en función de su capacidad de absorción o refringencia, cada una de éstas emitirá una onda de luz de vuelta hacia el receptor. Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada en el espejo. El interferómetro combina ambos reflejos y al conocer la distancia a la que está el espejo, puede calcular a qué distancia está la estructura de la retina que ha originado el haz reflejado⁸¹. Se realiza una gráfica con las distintas distancias recibidas y se obtiene una primera imagen en axial (lo que se conoce como un A-Scan). El registro repetido de múltiples A-Scan contiguos permite obtener una imagen bidimensional o tomografía (B-Scan).

Introducción

Cada A-scan abarca una profundidad de unos 2 mm y en cada barrido se pueden hacer entre 100 y 512 según el equipo; la resolución depende del número de A-Scan por tomografía y de la longitud de éstos (mayor resolución a mayor número en menor longitud). Múltiples B-Scan en paralelo generan un cubo tridimensional con toda la información del tejido.

Las imágenes resultantes se representan en una escala de colores que expresa la reflectividad de los distintos tejidos, siendo blanco-rojo si es alta (bloqueo total de la luz, como el epitelio pigmentario de la retina, la capa coriocapilar y capa de fibras nerviosas), verde-amarillo si la resistencia al paso de la luz es intermedia (membrana limitante interna a plexiforme externa) o negro-azul si es baja (capa de fotorreceptores)

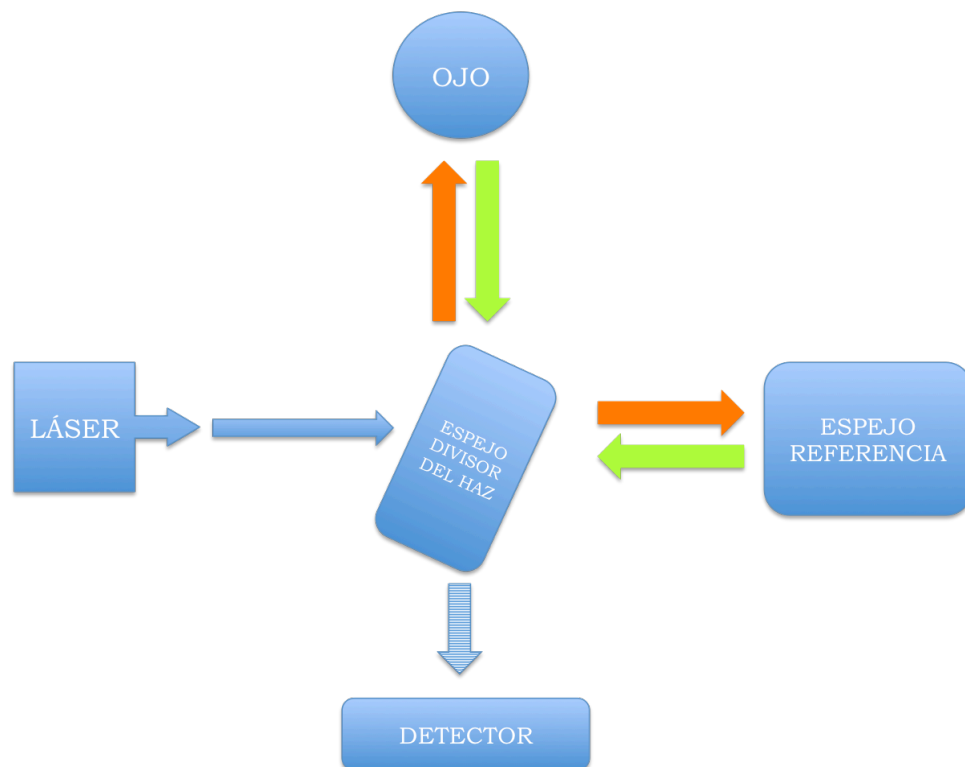


Figura 8. Esquema de funcionamiento del interferómetro de Michelson

El programa de análisis de datos es capaz de medir el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y generar valores medios de forma global y por cuadrantes (en micras), así como por sectores horarios. Incorpora una base de datos normalizada por edad y sexo, de forma que los valores pueden distribuirse también de forma cualitativa en función del rango de normalidad. Se espera que el grosor de la CFNR disminuya lentamente como parte del envejecimiento normal. Los datos de CFNR recopilados por la base de datos de normalidad, mostraron una tasa de pérdida para el espesor promedio de 0,2 μm por año, con un intervalo de confianza del 95%⁸².

Existen actualmente tres modalidades de OCT: de dominio tiempo, de dominio espectral y la más moderna, swept-source OCT.

5.2.2 OCT de dominio tiempo

Utiliza un fotodetector único y un espejo móvil. Poseen una resolución axial de 10 micras y transversal de 20 micras. Gracias a múltiples A y B scans, permite crear una imagen bidimensional de la retina. A partir de algoritmos basados en la reflectividad de A-Scan individuales, el software estima el espesor de la CFNR, de manera que muestra una porción pequeña analizada y el resto del área se interpola.

5.2.3 OCT dominio espectral

La diferencia con el de dominio tiempo está en el procesamiento de la información reflejada, ya que usa un espectrómetro con detectores múltiple en vez de un solo fotodetector, y luego la señal es sometida a la transformada de Fourier para crear la imagen. Además el espejo permanece fijo. Permite analizar áreas más extensas de la retina y captar señales más débiles, con una velocidad ultra rápida de adquisición de imagen y una alta resolución, axial de 5-7 micras y transversal de 10-20 micras.

Tanto la OCT de dominio tiempo como la de dominio espectral han demostrado ampliamente su rentabilidad diagnóstica así como tener buena reproducibilidad, si bien parece que la última pueda ser superior sobre todo en este aspecto ^{83,84}. Sin embargo no son intercambiables para la monitorización en el tiempo de un mismo paciente^{85,86}

Ventajas del dominio espectral sobre el dominio temporal:

- Mayor rapidez de adquisición
- Mayor exactitud en márgenes de retina
- Centrado automático en disco óptico, reduciendo variabilidad del operador
- Menor artefacto de movimiento por la rapidez

5.2.4 Swept-source OCT

Utiliza una longitud de onda mayor (1050 nm) y fotodetectores que consiguen una resolución de 1micra. Esta longitud de onda permite atravesar gran parte de las opacidades cristalinas. Además, la velocidad de adquisición es el doble que en el dominio espectral (unos 100.000 A-Scan/seg) lo que permite obtener B-scan de campo más amplio. De esta manera se pueden analizar la mácula y el disco óptico en el mismo barrido. La obtención de imágenes de alta calidad de la coroides es posible con esta modalidad, de manera que se abre la ventana a múltiples utilidades⁸⁷.

Las mediciones pueden llevarse a cabo utilizando distintos protocolos según el área que se explora y el número de barridos o scans que se realicen. Para este estudio se ha utilizado una tomografía de dominio espectral, el Cirrus HD OCT modelo 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California), debido a las ventajas ya señaladas.

El protocolo de estudio tanto de la CFNR como de la papila con el OCT Cirrus es el "Optic disc cube 200 x 200", que escanea a 200 micras del centro de la papila un área de 6 x 6 mm, capturando un cubo de datos de 200 x 200 barridos (40.000 puntos; 27.000 barridos A/segundo), con una resolución axial próxima a las 5 μ m. El aparato detecta automáticamente el centro de la papila y crea un barrido modo B artificial en forma de círculo de 3,46 mm de diámetro que contiene 256 A-scans.

Para conseguir una buena alienación, el equipo identifica el límite de la

banda de hiperreflectividad correspondiente al epitelio pigmentario de la retina. El siguiente paso consiste en la segmentación para identificar los límites de la CFNR. El límite interno se sitúa en la interfase vitreorretiniana y el límite externo se localiza en el área de baja reflectividad más interna que corresponde a la capa de células ganglionares.

De esta forma, se construye un mapa tridimensional del espesor de la CFNR con un código de color, proporcionando la visualización de la CFNR dentro de los 6 x 6 mm² de la región peripapilar. Cada píxel del mapa del espesor de la CFNR es entonces analizado con referencia a una base de datos normativa y esto nos proporciona un mapa de desviación del espesor de la CFNR.

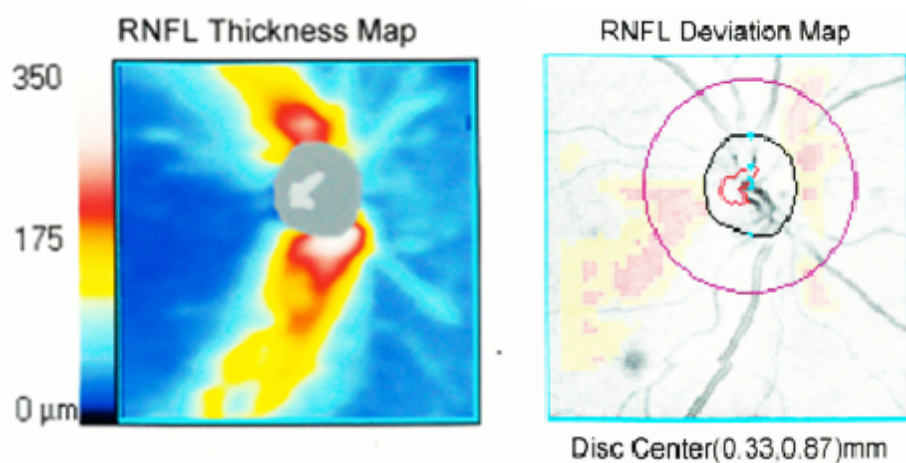


Figura 9. Mapas de espesor de la CFNR y de desviación del espesor de la CFNR

A partir de la versión 5.0 de software, el Cirrus HD OCT incluye el programa de análisis de la morfología papilar. En la imagen infrarroja, el contorno del disco óptico se visualiza como una línea negra, mientras que el

borde de la excavación se visualiza como una línea roja. El área situada entre estos dos elementos es el área del anillo neuroretiniano ANR (*rim area*, mm²). También se ilustra la excavación y los límites del disco sobre el mapa de color de desviación de los espesores de la CFNR. El interior de la excavación aparece en gris claro. El ANR aparece en gris oscuro. El límite exterior del borde neuroretiniano coincide con el límite del disco. El área total del disco (*disc area*) es el área del anillo más el área de la excavación (mm²). El promedio excavación/disco (promedio E/D o *average C/D Ratio*) se obtiene mediante la raíz cuadrada de la relación del área de la excavación con respecto al área del disco. El cociente excavación/disco vertical (E/D vertical o *vertical C/D ratio*) es el cociente del diámetro de la excavación con respecto al diámetro del disco en el meridiano vertical. El volumen de la excavación (*cup volume*) es una medición tridimensional definida como el volumen entre un plano creado por el contorno de la excavación en la interfaz vítrea y la superficie posterior del disco óptico (se expresa en mm³).


	OD	OS
Average RNFL Thickness	83 µm	81 µm
RNFL Symmetry	57%	
Rim Area	1.73 mm ²	1.75 mm ²
Disc Area	1.98 mm ²	2.50 mm ²
Average C/D Ratio	0.34	0.54
Vertical C/D Ratio	0.33	0.40
Cup Volume	0.016 mm ³	0.112 mm ³

Figura 10. Tabla de datos de análisis morfométrico de la papila

5.2.5 Mediciones e interpretación

Todos estos análisis y datos se resumen en un informe que incluye el mapa de espesor de la CFNR, el mapa de desviación de los espesores con respecto a la base de normalidad, los cortes tomográficos horizontal y vertical de morfología papilar, el perfil de la CFNR, los espesores de la CFNR promedio, en 4 cuadrantes y 12 sectores horarios, así como los parámetros morfométricos papilares. Se incluyen los resultados para ambos ojos y la mayoría de los parámetros están codificados por colores de acuerdo a la base de normalidad incluida en el propio equipo.

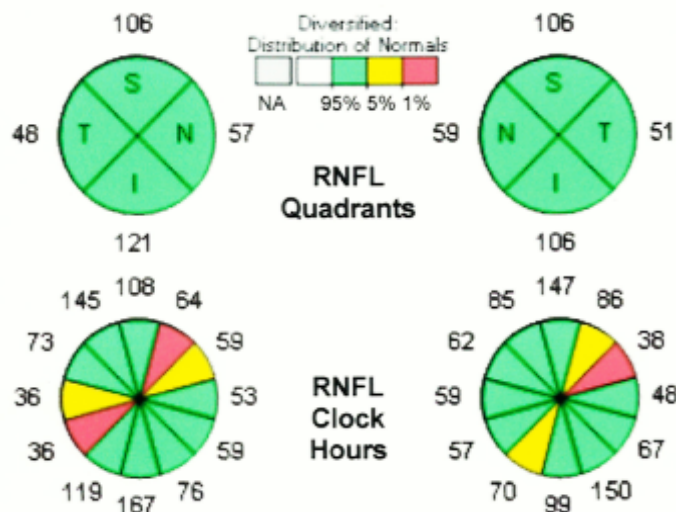


Figura 11. Espesor promedio por cuadrantes y por sectores horarios

Además muestra una gráfica expandida de los 360° del perfil del espesor. En ella, el trazo negro representa el grosor de la CFN alrededor del disco óptico para ambos ojos (línea continua ojo derecho y discontinua ojo izquierdo), desde la zona temporal en posición de 0 del eje de abscisas, superior en 60, nasal

en posición 127, inferior en 180 y temporal en 255. Los picos de grosor coinciden con las regiones arciformes.

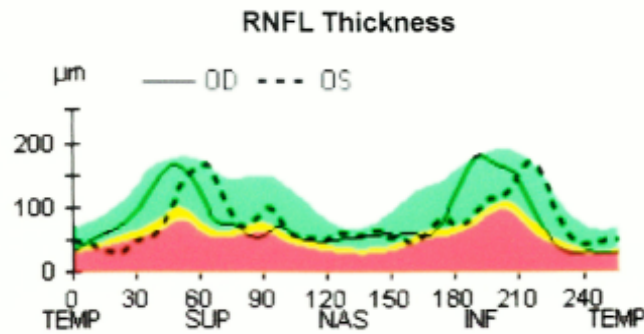


Figura 12. Gráfica expandida del perfil de espesor de la CFNR

Para todas las medidas en los distintos diagramas y cuadros, se realiza una comparación con una base de datos normativos en función de la edad. Utiliza un código cromático para indicar los percentiles en los que se encuentra el dato dentro de la distribución normal:

- en rojo, aquellos que están por debajo de los límites normales: menos del 1% de la población sin patología del nervio óptico presenta valores menores de espesor para CFNR
- en amarillo, los que son sospechosos de estar por debajo de los límites normales: menos del 5% de la población sin patología presenta valores menores
- en verde, los que se considera un espesor normal
- en blanco, los que se sitúan por encima de límites normales: menos del 5% de la población sana presenta un espesor mayor

5.2.6 Limitaciones

La calidad de la señal recibida es importante de cara a una medida fiable del grosor de CFN. Hay factores que influyen en la medición.

1. Tamaño pupilar, siempre que no sea menor a 3 mm no hay cambios de medición antes y después de la dilatación, por lo que no sería imprescindible

2. Sequedad de la superficie ocular

3. Opacidad del cristalino, por cataratas avanzadas

4. La edad influye en el grosor de la CFNR pero no en su medición, de ahí la tabla de sujetos control por edades que comprenden, para el modelo que utilizaremos, entre 18 y 84 años⁸²

Introducción

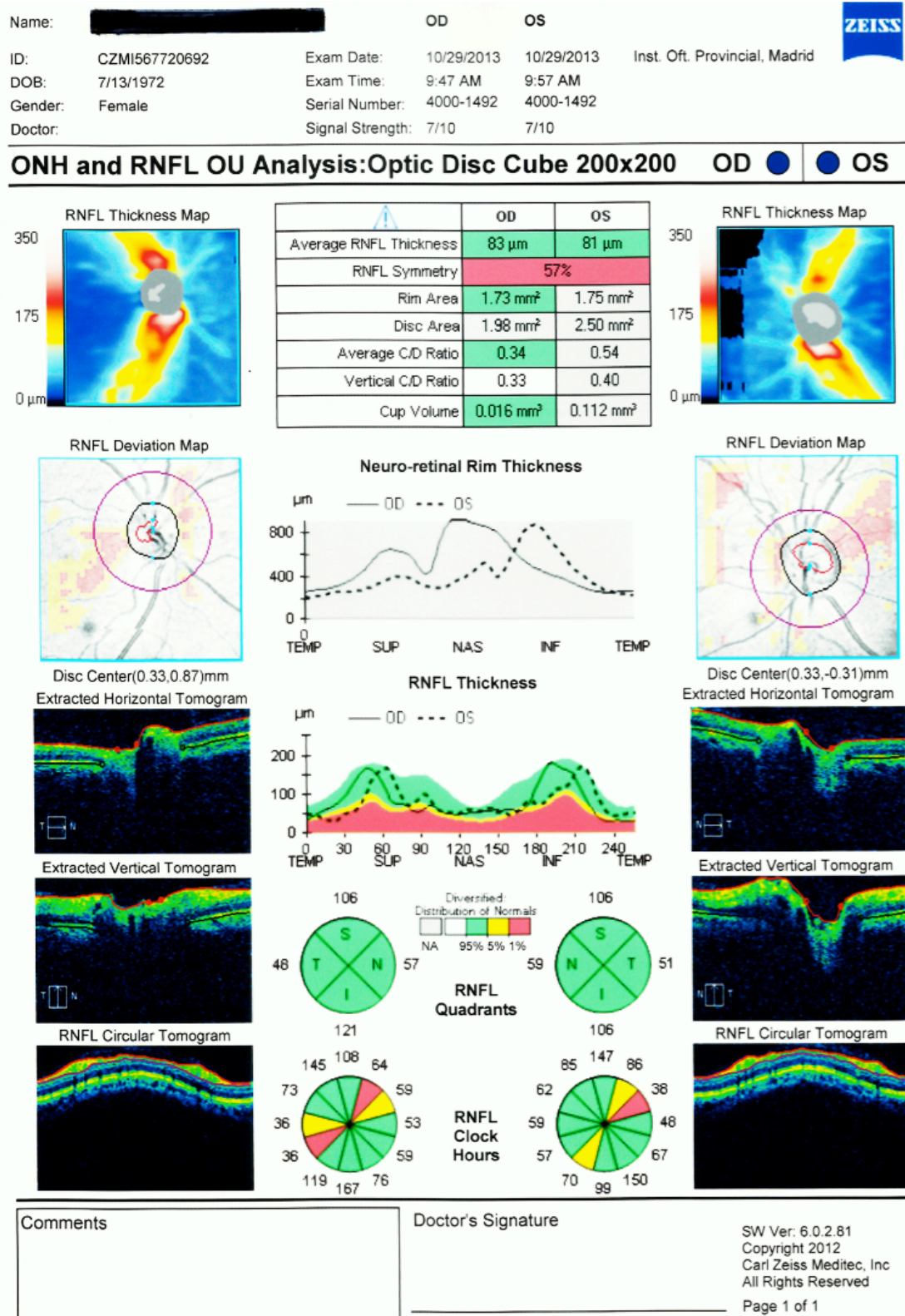


Figura 13. Informe del estudio de la CFNR y de los parámetros morfométricos papilares

5.2.7 Relevancia y aplicación clínica

Múltiples estudios han establecido la validez de esta técnica como medida de la capa de fibras nerviosas de la retina^{88,89}, con alta reproducibilidad⁹⁰ y repetitividad^{91,92}. El espesor de la CFNR depende de la edad ⁹³, reduciéndose 2,2-2,9 micras por década^{93,94}. Sin embargo no parece que el género influya⁹³. El análisis de CFNR con OCT ha demostrado tener buena correlación con estudios histológicos⁹⁵ y ser de gran utilidad para valorar la pérdida de fibras^{96,97}.

La patología en la que más se está utilizando es el glaucoma, tanto para diagnósticos tempranos como para monitorización del seguimiento. El descenso de grosor de CFNR se correlaciona con el defecto del campo visual y además la localización de estos defectos se corresponde con la localización anatómica de la pérdida de fibras nerviosas^{98,99}. También se utiliza en neuritis óptica^{100,101}, pacientes con papiledema¹⁰² y neuropatías traumáticas¹⁰¹.

En el caso más ampliamente estudiado del glaucoma, parece que la relación de la pérdida de espesor de CFNR y el daño del CV no tiene una relación lineal, sino más bien exponencial, ya que es necesaria una pérdida de un grosor considerable de CFNR para que se vea reflejado en alteraciones significativas en el CV¹⁰³ (una pérdida menor de un 50% de las células ganglionares no tendría repercusión en el CV¹⁰⁴). Si esto se confirmara en el caso de las neuropatías compresivas, lo convertiría en una herramienta muy interesante el seguimiento de pacientes con macroadenomas incidentales sin alteraciones en el CV.

5.2.8 Sensibilidad diagnóstica y correlación topográfica de las medidas de la CFNR por medio de OCT para lesiones compresivas del quiasma

En los casos de compresión quiasmática, las fibras fundamentalmente afectadas son las decusantes, originadas en la hemiretina nasal, con relativa preservación de las no decusantes que entran en el nervio óptico en sus polos superior e inferior. Por tanto la pérdida de células ganglionares y adelgazamiento de la CFNR es más acusada en las zonas nasal y temporal de la cabeza del nervio óptico. Dicho patrón es visible en el examen funduscópico como “atrofia en banda” de la CFNR, también conocido por su nombre en inglés “bow-tie atrophy”. En el estudio histopatológico de Unsold y Hoyt⁴⁹ realizado en un paciente con atrofia en banda y heminopsia temporal completa, se demuestra una pérdida completa de fibras nasales y temporales con relativa preservación tanto superior como inferior. Mikelberg y cols^{49,105} realiza un estudio histológico cuantitativo demostrando que, aunque la pérdida de CFNR ocurre predominantemente en las regiones temporal y nasal en pacientes con atrofia en banda, las áreas superior e inferior también sufren una reducción (del 50% en el caso estudiado en un paciente afecto de craneofaringioma). Esto demuestra que los cuadrantes superior e inferior también reciben algunas fibras decusantes.

La valoración cuantitativa objetiva de la pérdida de células ganglionares, y el subsecuente adelgazamiento de la CFNR que subyace detrás de la atrofia en banda, posee una importancia innegable para el diagnóstico y seguimiento de

enfermedades del nervio óptico, en particular para el glaucoma y la neuropatía compresiva.

Monteiro y cols¹⁰⁶ prueba que la técnica GDx (escáner polarímetro láser) ampliamente utilizada y validada para el glaucoma, posee una baja sensibilidad para la detección de adelgazamiento de CFNR en los cuadrantes nasal y temporal en pacientes con atrofia en banda. La razón parece estar en la variabilidad de la birrefringencia del segmento anterior y su influencia en la GDx. En la misma línea de investigación, intentan validar el uso de OCT para el estudio y cuantificación de la atrofia en banda y realizan un estudio sobre 20 ojos. Demuestran que esta técnica es capaz de identificar el adelgazamiento de la CFNR global y en los cuadrantes nasal y temporal así como en los sectores horarios que les corresponden, legitimando su uso para la valoración de pacientes con compresión quiasmática^{107,108}.

Dichos hallazgos son similares a los de Kanamori y cols¹⁰⁹ que ratifican también el descenso global del espesor de CFNR. Encuentra en su estudio que es proporcional y significativamente mayor para los cuadrantes nasal y temporal (en especial el nasal) así como para los sectores horarios H2 y H3.

Estos resultados se muestran en consonancia con el hallazgo clásico de atrofia “en banda” y también demuestran, de acuerdo con Mikelber y cols¹⁰⁵, que todos los sectores se ven afectados y por tanto también los cuadrantes superior e inferior reciben un tanto por ciento de fibras decusantes.

Se ha establecido mediante numerosos estudios en ojos glaucomatosos que la OCT muestra alteraciones en la CFNR que tienen una correlación topográfica con los defectos del CV^{98,99}. De la misma manera que los cambios

morfológicos que se ven en el glaucoma no son similares a los de otras neuropatías como la compresiva; no es posible extrapolar directamente dicha correlación topográfica.

Danesh-Meyer y cols⁶⁵ examina 26 ojos a los 3 años de haber sido operados de una compresión quiasmática tumoral y con un déficit visual ya estable. Confirma la disminución de grosor global de la CFNR, para todos los sectores horarios, siendo proporcionalmente mayor en los cuadrantes nasal y temporal, en especial para los sectores H8, 9, y 10. Establece también una relación topográfica de los sectores 1 y 6 de Garway-Heath de la retina (correspondientes al hemicampo temporal visual) con los cuadrantes nasal y temporal de CFNR de la cabeza del nervio óptico medidos por OCT (figura 14). Sus resultados arrojan una correspondencia más potente para el sector retiniano 6 con el grosor de CFNR temporal del disco óptico medido por OCT, posiblemente porque el 1 y su equivalente cuadrante nasal de CFNR del OCT, se corresponden al extremo más lateral del hemicampo temporal y siempre está afectado, teniendo menor rango de variabilidad de DM. La correspondencia topográfica es más potente a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde la cirugía pero se pierde para espesores de menos de 50 micras.

También se ha confirmado que existe en ojos con atrofia en banda, además de una correlación anatómica topográfica, una relación entre el grado de reducción del espesor de la CFNR (medido por OCT) y el grado de reducción del campo visual¹⁰⁹ medido por perimetría dinámica. El grado de reducción de los espesores global, por cuadrantes y sectores horarios resultó ser proporcional a

la reducción del CV. La reducción de espesores era proporcionalmente mayor para el cuadrante nasal que para el temporal y para los sectores H2 y H3.

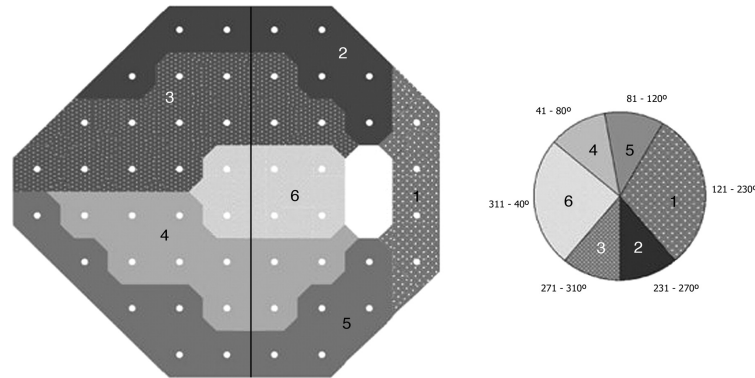


Figura 14. División de los 24 puntos del CV y el nervio óptico en sectores, según Garway-Head¹¹⁰.

Por tanto, se puede concluir que la OCT se muestra como una prueba valiosa para el estudio morfológico cuantitativo de la neuropatía óptico-quiasmática compresiva pues ofrece buena sensibilidad diagnóstica y correlación topográfica de sus medidas con los defectos del campo visual.

5.3 Estudios neurofisiológicos

5.3.1 Potenciales evocados visuales (PEVO)

Se trata del registro de la actividad de la corteza visual generada tras una serie de estímulos lumínicos. Su respuesta requiere de la integridad del aparato ocular, retina, nervio óptico, quiasma, radiaciones ópticas, tálamo y

córtex occipital. De esta manera cualquier anomalía desde la córnea hasta la corteza puede alterar los PEVO¹¹¹

5.3.1.1 PEVO-Patrón:

Se obtienen por estimulación visual mediante una imagen de patrón reversible en damero de ajedrez (cuadrícula con celdas alternas en blanco y negro) presentado por un monitor que permite ajustar el tamaño de los cuadrados, sectores de pantalla, ángulo visual, velocidad de reversión de los cuadros y luminosidad. Se coloca a no menos de 70 cm del sujeto, quien ha de llevar la corrección refractiva adecuada, sin uso de ciclopléjicos. Por otro lado, debe mantener cierto grado de concentración y el foco en un punto concreto de la pantalla, sin realizar movimientos oculares.

Se utilizan electrodos convencionales de copa y el montaje más habitual incluye un electrodo occipital OZ (5cm sobre el inion o punto más alto de la protuberancia occipital externa), uno lateral a cada lado LO y RO (*left occipital* y *right occipital*, a 5 cm a cada lado del previo) y uno frontal de referencia FO (12 cm sobre el nasion o intersección del hueso frontal con los dos huesos nasales). Según la organización retinotópica de la corteza visual, el electrodo occipital medio registrará la repuesta de la fóvea en corteza estriada.

Se registran ondas positivas y negativas (P y N) a distintos milisegundos (75,100,145/135) siendo la onda N100 la que se registra en la región frontal y P100 en el punto occipital central.

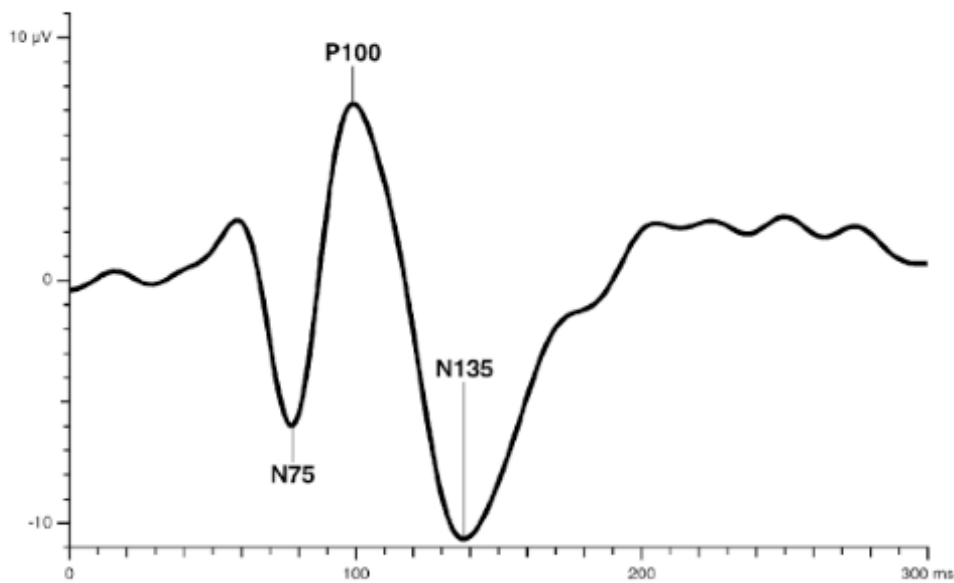


Figura 15. Ondas del registro de PEVO patrón

- Estimulación de campo completo:

Se realiza de manera alterna en cada ojo y es el método más sensible y más utilizado para detectar lesiones en el sistema visual anteriores al quiasma¹¹¹. La onda P100 se genera en los 8-10º centrales del campo por lo que defectos muy periféricos puede que sólo se vean en la estimulación por hemicampos. Así mismo si su amplitud máxima está desplazada lateralmente precisa también estudio por hemicampos. Interesan tanto su amplitud como su latencia.

En cuanto a la *latencia* se miden:

- I. Diferencia de latencia interocular (Medida en MO ambos ojos)
- II. Ratio de latencia interocular (medida en MO)
- III. Ratio de latencia entre hemisferios (entre LO y RO)

La prolongación de la latencia es habitualmente el indicador clínico más fiable, con menor artefacto técnico y de colaboración que la amplitud. Su prolongación indica alteración de la vía visual, siempre que hayan sido excluidas alteraciones oculares y retinianas. En caso de ser unilateral, la alteración de la vía también es unilateral, sin embargo si es bilateral no es posible localizar el defecto pre o postquiasmático.

En cuanto a la *amplitud* se consideran anormales:

1. Ausencia de registro a los 500 ms
2. Sin onda P100 identificable
3. Amplitud baja
4. Ratio interocular P100 alto

Excluidos defectos técnicos o de colaboración, 1, 2 y 3 pueden indicar lesión prequiasmática. Una anomalía bilateral no es localizadora de lesión. Bajas amplitudes simétricas son de significado incierto, necesitándose más estudios complementarios, al igual que ocurre en el caso de un ratio interocular alto.

- Estimulación por hemicampos:

Se trata de una prueba más sensible para la detección de lesiones quiasmáticas o retroquiasmáticas, si bien requiere de gran colaboración por parte del paciente y es técnicamente compleja.

Se utiliza el mismo patrón en damero, hemicampos de manera alternativa y con la fijación en un punto central de la pantalla. Se registran las ondas N75, P100 y N145 en MO y laterales ipsilateral al hemicampo estimulado, siendo la onda P100 de nuevo la más consistente y fiable. Aunque el estímulo

por hemicampo llega al lóbulo contralateral, la onda P se obtiene ipsilateral debido a la orientación oblicua de la corteza occipital.

Criterios de anormalidad de *latencia*:

1. Prolongación de latencia
2. Aumento de diferencia de latencia entre hemicampos
3. Aumento de latencia del mismo ojo para dos hemicampos.
 - a. En un único ojo: anomalía unilateral del nervio óptico
 - b. Bilateral puede ser alteración bilateral prequiasmática, quiasmática si se trata de hemicampo temporal, unilateral postquiasmática si la afectación es de hemicampos homónimos

Los cálculos basados en alteraciones de la amplitud y sus ratios son demasiado variables y dependientes de la colaboración para tener clara utilidad diagnóstica.

5.3.1.2 PEVO-Flash:

Se trata de una prueba menos sensible que la patrón para detectar disfunción de la vía visual, pero mucho menos exigente tanto para el técnico como para el paciente y se suele reservar para sujetos con defectos refractivos graves o grandes opacidades, o bien aquellos demasiado jóvenes o con problemas para la colaboración.

El registro presenta seis picos mayores en los primeros 250 ms, con gran variabilidad interindividual.

La estimulación más controlada y adecuada se realiza con una esfera Ganzfel (con interior reflectante y una pequeña apertura para el ojo que recibe flashes lumínicos para todo el campo visual).

Dada la alta variabilidad de resultados, la única anomalía verdaderamente significativa es la ausencia de respuesta o grandes asimetrías entre ambos ojos. La presencia de una respuesta supone que cierta información visual llega al córtex, sin que esto suponga necesariamente una visión consciente.

5.3.2 Electroretinograma (ERG)

Se trata del registro de la respuesta eléctrica de la retina a estímulos luminosos. Es de gran utilidad en combinación con los PEVO para localizar la lesión en el aparato ocular o en la vía visual.^{111,112}

5.3.2.1 ERG-Flash

El ERG de campo completo se genera por la actividad de conos y bastones extramaculares. Generan un componente inicial negativo onda A o componente fotópico dependiente de los fotorreceptores, en tanto que las células de Müller y las bipolares parecen ser responsables del componente tardío positivo onda B u componente escotópico. Finalmente aparece lo que se conoce como la respuesta fotópica negativa (PhNR) que se origina en las células ganglionares de la retina.

Se utiliza un electrodo corneal con dilatación pupilar y estimulación lumínica a distintas intensidades previa adaptación a la oscuridad.

La ausencia de respuesta demuestra enfermedad retiniana difusa. Si la visión macular se encuentra preservada, el ERG puede estar ausente con PEVO preservados, así como puede estar preservado el ERG en atrofas ópticas establecidas.

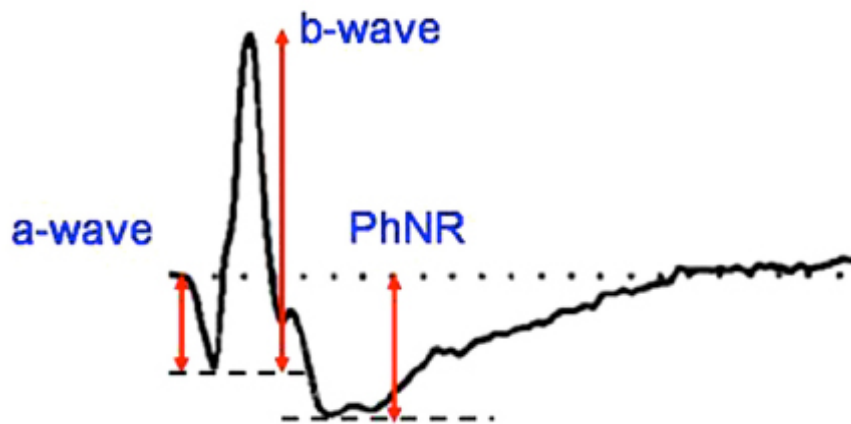


Figura 16. Ondas de registro del ERG-Flash

5.3.2.2 ERG- Patrón

Usando el mismo patrón de damero que para el PEVO-P. La alteración indica daño a células ganglionares de la retina. Muestra un componente positivo p50, seguido de uno negativo N95 ambos con muy baja amplitud.

Se utilizan electrodos palpebrales, no lentillas para no distorsionar la imagen del damero, con la mejor corrección posible y sin dilatación para preservar acomodación y fijación.

Según estudio experimental de Maffei y cols¹¹³ la mayor parte de la repuesta deriva de las células ganglionares, si bien parte del componente P50 depende de estratos más externos¹¹⁴.

5.3.2.3 Utilidad del ERG en la compresión quiasmática

Las pruebas neurofisiológicas, tanto los PEVO como el ERG, ofrecen información objetiva de la función visual. De hecho, para el glaucoma, varios autores plantean que el ERGp pueda detectar alteraciones funcionales de las células ganglionares de la retina antes de que la perimetría se vea alterada^{115,116}. Cuenta además con la ventaja de no presentar efecto de aprendizaje y de ser algo menos dependiente de la colaboración del paciente.

Se ha demostrado la capacidad del ERGp para la detección de la pérdida de células ganglionares de la retina en ojos con atrofia en banda¹¹⁷. Fundamentalmente se aprecian amplitudes de N95 y P50 más bajas tanto para estímulo completo como por hemicampos.

Desde el punto de vista pronóstico, el estudio de Parmar y cols¹¹⁸ demuestran que la relación de amplitudes N95:P50 preoperatoria del ERGp tienen valor pronóstico de cara a la recuperación visual postoperatoria.

En cuanto a la correlación entre ERGp y OCT, parece que aunque ambos de manera independiente se correlacionan adecuadamente con el defecto visual en pacientes con AB, no lo hacen entre sí, salvo para el hemicampo nasal donde el daño es menor o está ausente en los pacientes con AB¹¹⁹.

El uso del ERGp multifocal permite una mayor discriminación

topográfica de la retina. Esta modalidad de ERGp posee una buena capacidad para discriminar ojos con AB y una adecuada correlación con los defectos del CV en este subgrupo de pacientes^{120,121}. La mayor diferencia con ojos normales se encuentra en las amplitudes para el campo visual temporal (tanto superior como inferior), pero llama la atención que también son significativas las diferencias en los resultados para el hemicampo nasal, aún en ojos sin afectación del hemicampo nasal. Esto apunta a la posibilidad de que el ERGp multifocal pueda tener una sensibilidad suficiente para valorar la pérdida o disfunción de células ganglionares cuando aún el CV nasal está intacto¹²¹. Utilizando esta técnica, la correlación entre las amplitudes resultantes del ERG y los parámetros de espesor de la CFNR medidos por OCT sí poseen una correlación clara, que es más potente para las amplitudes tras estimulación de campo superotemporal con el espesor de los sectores H8, H9 y H10. En cualquier caso, los resultados parecen indicar que la capacidad para discriminar ojos con AB vs controles sanos es mayor para las medidas de OCT que para el ERGp multifocal¹²¹.

Moon y cols en 2011 publican los primeros estudios que utilizan el ERG flash. En concreto, realizan un análisis de la respuesta fotópica negativa (PhNR, onda negativa que sigue a la onda b y que se origina en las células ganglionares). Confirman una correlación de la fracción PhNR/amplitud b con el déficit campimétrico y también con las medidas de espesor de CFNR tomadas por OCT para ojos con AB. Concluyen que la prueba puede utilizarse como indicador del daño a las células ganglionares y que puede ser más fiable que el ERGp para los casos de compresión quiasmática. En un análisis posterior, evalúan su capacidad para predecir la mejoría visual, determinando que la fracción PhNR/amp b del

ERGf preoperatorio posee valor pronóstico para la mejoría visual postoperatoria^{53,122}.

El ERGf posee una serie de ventajas de índole práctica frente al ERGp ya que es técnicamente más rápido y sencillo, precisa algo menos de colaboración (sobre todo a la hora de la fijación de la mirada) y no se ve muy alterado por posible opacidad ocular. Todo esto supone una mayor facilidad para su implantación como prueba preoperatoria en los pacientes de nuestro entorno.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS

La tomografía de coherencia óptica es un método objetivo y fiable para determinar el pronóstico visual en pacientes con lesiones que comprimen las vías visuales.

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

El objetivo central de este trabajo es evaluar la capacidad predictiva que tiene la OCT realizado en pacientes antes de la cirugía, en relación con la recuperación funcional tras la cirugía de resección de tumores que comprimen el quiasma.

2.2 Secundarios

- Definir qué cuadrante de medida y qué sectores horarios de medida de espesor de CFNR tienen mayor valor predictivo.
- Evaluar la existencia de un espesor de CFNR que suponga un punto de inflexión pronóstico.
- Determinar el patrón temporal de evolución de los cambios tanto clínicos como de las pruebas complementarias.
- Evaluar la utilidad pronóstica de los siguientes factores clínicos: el tamaño tumoral, el tiempo de evolución de síntomas y la edad.
- Evaluar el valor pronóstico de los test neurofisiológicos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO

Se plantea la realización de un estudio prospectivo longitudinal sobre pacientes adultos con lesiones que comprimen el quiasma y que van a ser sometidos a cirugía de resección.

2 RECLUTAMIENTO

El reclutamiento de los pacientes se realiza de manera consecutiva a través de las consultas externas y urgencias del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

El periodo de reclutamiento comprende desde Febrero de 2013 hasta Agosto de 2014.

Se incluyen dos ojos por paciente en los casos en que ambos cumplen los criterios de inclusión para las pruebas oftalmológicas. Esto se justifica ya que la patología que nos ocupa tiene una afectación bilateral y simultánea, habitualmente asimétrica¹²³.

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de lesión tumoral en región selar/paraselar/supraselar que comprimen la vía visual a nivel del quiasma en las pruebas de imagen
- Indicación de cirugía de resección de dicha lesión.
- Pruebas de imagen preoperatorias y postoperatorias disponibles.

- Resonancia magnética postoperatoria que demuestre descompresión completa del quiasma y nervios ópticos, sin contacto de restos tumorales con ninguna de las estructuras de la vía visual (grado 0 de la escala de cualitativa de compresión en resonancia magnética).
- Pruebas oftalmológicas pre y postoperatorias de perimetría y OCT disponibles.
- Adecuada colaboración para la realización de la exploración oftalmológica.

2.2. Criterios de exclusión

- Enfermedad oftalmológica coexistente, especialmente glaucoma o retinopatía de cualquier origen. Presión intraocular superior a 21 mm Hg quedan excluidos.
- Defectos de refracción mayores de +5 o menores de -5 dioptrías.
- Diabetes u otra enfermedad sistémica grave con afectación oftalmológica.
- Cualquier tratamiento quirúrgico o radioterápico previo sobre la lesión compresiva.
- Campimetrías con más de un 25% de falsos positivos, falsos negativos y/o pérdidas de fijación.
- Complicaciones intra o postoperatorias mayores como hemorragia intracraneal o lesiones vasculares o nerviosas.

3 EXPLORACIONES

3.1. Historia clínica y datos epidemiológicos

Se realiza una historia clínica completa con la obtención de los siguientes datos:

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución subjetiva de síntomas visuales, si los hay
- Fecha de intervención
- Tipo histológico de tumor (tras la cirugía)

3.2. Estudios de imagen

Se realiza un estudio completo de resonancia magnética con secuencias específicas para región selar/paraselar pre y postoperatorio (alrededor de los 3 meses tras la intervención).

Se utilizan dos equipos de resonancia magnética (Modelos Achieva y Futura de 1,5 Tesla, Philips Medical Systems, DA Best, Holanda). El protocolo utilizado para lesiones selares y supraselares incluye las siguientes secuencias: sagital/*Spin Eco*(SE)/T1, axial/*Turbo Spin Eco*(TSE)/T2, coronal/T2/TSE, coronal T1/SE y sagital/T1/SE. Posteriormente las secuencias sagital y coronal T1 se repiten tras la administración de contraste intravenoso (Gadobenato de dimeglumina, Multihance® solución inyectable 0,5M, Laboratorios Rovi, Madrid, España). El diagnóstico y valoración tanto inicial como en el seguimiento se realiza

por un equipo de tres radiólogos especialistas en Neuroradiología.

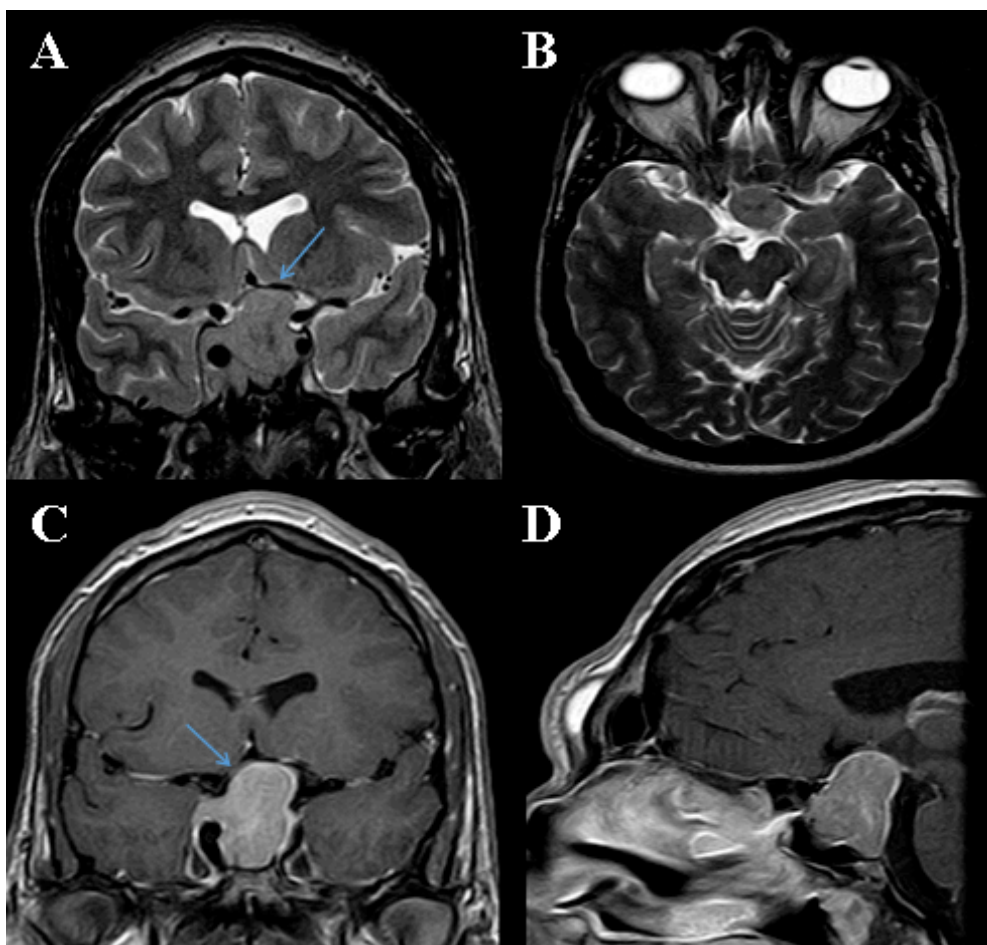


Figura 17. Imágenes de la RM preoperatoria de un paciente con macroadenoma productor de GH incluido en nuestra serie. Se aprecia un aumento de tamaño de la silla turca producido por una gran masa selar con componente supraselar. Es evidente la invasión del seno esfenoidal y del seno cavernoso derecho. Presenta un tamaño de 37 x 28 x 20 mm en su diámetros CC, T y AP. En las imágenes de corte coronal tanto en la secuencia potenciada en T2 coronal (A) como en la potenciada en T1 con contraste (C) se aprecia un desplazamiento llamativo y asimétrico del quiasma (flecha azul). Invasión de la cisterna supraselar significativa, que se pone de evidencia en las imágenes de cortes axial potenciado en T2 (B) y sagital en T1 con contraste (D).

Utilizando como referencia las secuencias coronal y sagital con gadolinio, se miden los diámetros craneocaudal (CC), anteroposterior (AP) y transversal (T) de las lesiones tumorales. Para el análisis estadístico se utiliza la media de medidas tomadas por tres neuroradiólogos independientes. Se establece además una escala cualitativa de afectación del quiasma/nervios ópticos en cuatro grados:

0	Ausencia de contacto
1	Contacto
2	Desplazamiento
3	Distorsión

Tabla 4. Escala cualitativa de compresión quiasmática en RM

3.3. Oftalmológicas

En el preoperatorio todos los pacientes son sometidos a una exploración oftalmológica completa que incluye:

3.3.1. Agudeza Visual (AV)

Tomada con optotipos a 6 metros de distancia y expresada en escala decimal. Mejor agudeza visual corregida.

3.3.2. Motilidad ocular extrínseca e intrínseca

3.3.3. Medición de la presión intraocular (PIO) mediante tonometría de aplanación de Goldman en lámpara de hendidura

3.3.4. Estudio del campo visual (CV)

Antes de realizar la perimetría, cualquiera que fuese el sistema utilizado, se explicó detalladamente el objetivo de la misma y las instrucciones para realizarla correctamente. Se añadió la corrección refractiva subjetiva adecuada para visión próxima, en función de la edad de cada paciente, tras haber realizado una corrección adecuada

Se realiza una perimetría estática umbral computarizada utilizando perímetro Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Humphrey Zeiss Systems, Dublin, California). Estrategia 24.2 SITA Standard.

En otros pacientes el seguimiento se realiza con el perímetro Octopus modelo 1.2.3 (Haag-Streit International, Koeniz, Suiza). Programa TOP G1.

El criterio de selección de uno u otro sistema de perimetría es exclusivamente temporal, siendo los pacientes del inicio de la serie los que utilizan el perímetro Octopus. Cada paciente es seguido siempre con el mismo tipo de perímetro a lo largo del tiempo para poder realizar comparaciones.



Figura 18. Perímetro Humphrey Field Analyzer de Carl Zeiss Meditec



Figura 19. Perímetro 1-2-3 Octopus de Haag-Streit

Para la evolución temporal del estudio campimétrico se compara la desviación media (DM) de cada estudio para cada ojo incluido.

3.3.5. Estudio de fondo de ojo tras dilatación con tropicamida al 0,5%

3.3.6. OCT

Se realizó con el Cirrus HD OCT modelo 4000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) utilizando el protocolo de escaneado Optic Disc Cube 200x200.



Figura 20. Cirrus HD OCT Carl Zeiss Meditec

La evaluación de los espesores de la CFNR con la OCT se realizó mediante la versión comercial del Cirrus HD-OCT. Aunque no es imprescindible la dilatación pupilar para obtener las imágenes⁸², las exploraciones del presente estudio fueron realizadas bajo midriasis tras instilación de colirio de tropicamida al 0,5%.

Parámetros de la OCT recogidos:

- Fecha de exploración.
- Espesor medio de la CFNR en cada una de las 12 posiciones horarias (30 grados por cada una de las 12 posiciones). Sentido horario para el ojo derecho. En caso de tratarse de un ojo izquierdo se utilizará el sentido antihorario.

- Espesor medio de la CFNR en cada cuadrante (superior: 46-135 grados, nasal: 136-225 grados, inferior: 226-315 grados y temporal: 316-345 grados).

- Espesor medio de la CFNR (*average thickness*).
- Parámetros morfológicos del nervio óptico: área del anillo, área de disco, E/D promedio, E/D vertical y volumen de excavación.

- Codificación por color según la base normativa del software para espesor medio de la CFNR (*average thickness*).

- Calidad de la señal de la imagen.

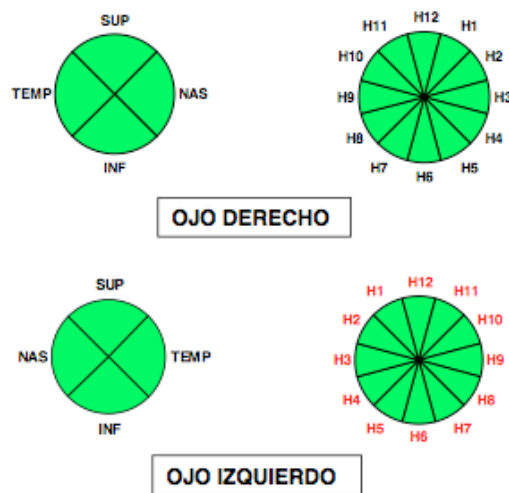


Figura 21. Representación de la segmentación de cuadrantes y horaria utilizada

3.3.7. Estudio neurofisiológico

Sobre 20 ojos se realiza además un estudio preoperatorio neurofisiológico que se repite tres meses después de la intervención.

El estudio se realiza con un equipo de potenciales evocados "Swarzer-Topas" de 4 canales (Natus Europe GmbH, Planegg, Alemania) y estimulador Ganzfeld "Color Dome" (Dyagnosis, Cambridge, Reino Unido).



Figura 22. Equipo Swarzer-Topas para realización de estudio neurofisiológico visual

- Potenciales evocados visuales patrón:

Se realiza un estímulo monocular de campo completo con patrón alternante tipo damero de alto contraste. La frecuencia de inversión del damero es de 2,1 Hz con filtros: 1-100Hz. El tiempo de análisis es de 500 ms y la sensibilidad de 50 μ V.

Se recoge el promedio de dos registros de al menos 100 respuestas cada uno.

Se colocan para el registro electrodos subcutáneos situados en Oz (activo) y Fz (referencial)

Se toman para el estudio los datos de amplitud y latencia de las ondas N75, P100 y N145 a nivel del electrodo Oz para ambos ojos.

- Electroretinograma flash :

Se realiza con estímulo fotópico con paciente adaptado a la luz. Estímulo con luz máxima a 1Hz con fondo iluminado. Se recoge el promedio de 4 respuestas. El tiempo de análisis es de 300ms y los filtros de 0,3-300Hz.

Se colocan para el registro unas lentillas de Burian Allen con referencia a lóbulo de la oreja ipsilateral.

Se toman para el estudio los datos de latencia de las ondas a y b y las amplitudes de a y a-b.

4 CIRUGÍA

Todos los pacientes incluidos en el estudio son intervenidos por la Unidad de Cirugía Endoscópica de Base de Cráneo del Hospital Universitario Gregorio Marañón, compuesta por dos Neurocirujanos (B. I. y F. R-J) dos Otorrinolaringólogos (E.S. y D. P.).

Se realiza, bajo anestesia general, un abordaje endoscópico binasal utilizando lentes de 0º y 30º (equipos neuroendoscopia Karl Storz Endoscope y Aesculap B. Braun, Melsungen, Alemania). Se utiliza una guía de neuronavegación basada en secuencias de RM y TC preoperatorios, concretamente sistema optoelectrónico Kick ® (BrainLAB AG, Feldkirchen, Alemania).



Figura 23. Navegador Kick® de Brainlab.

Se opta por un abordaje transesfenoidal simple en caso de lesiones de pequeño tamaño, y por un transesfenoidal ampliado (transtubérculum y/o transplanum) para lesiones de mayor tamaño. El procedimiento de resección se realiza siguiendo técnica microquirúrgica habitual de Neurocirugía, con intención de resección completa en todos los casos. Para el cierre quirúrgico se emplean colgajos nasoseptales pediculados en caso de defectos mayores y colgajos libres de mucopericondrio de cornete medio para los casos menores.

El paciente pasa las primeras 24 horas del postoperatorio en una unidad de Reanimación y posteriormente es trasladado a planta de Neurocirugía. Ninguno de los pacientes incluidos recibe tratamiento con radioterapia posterior.

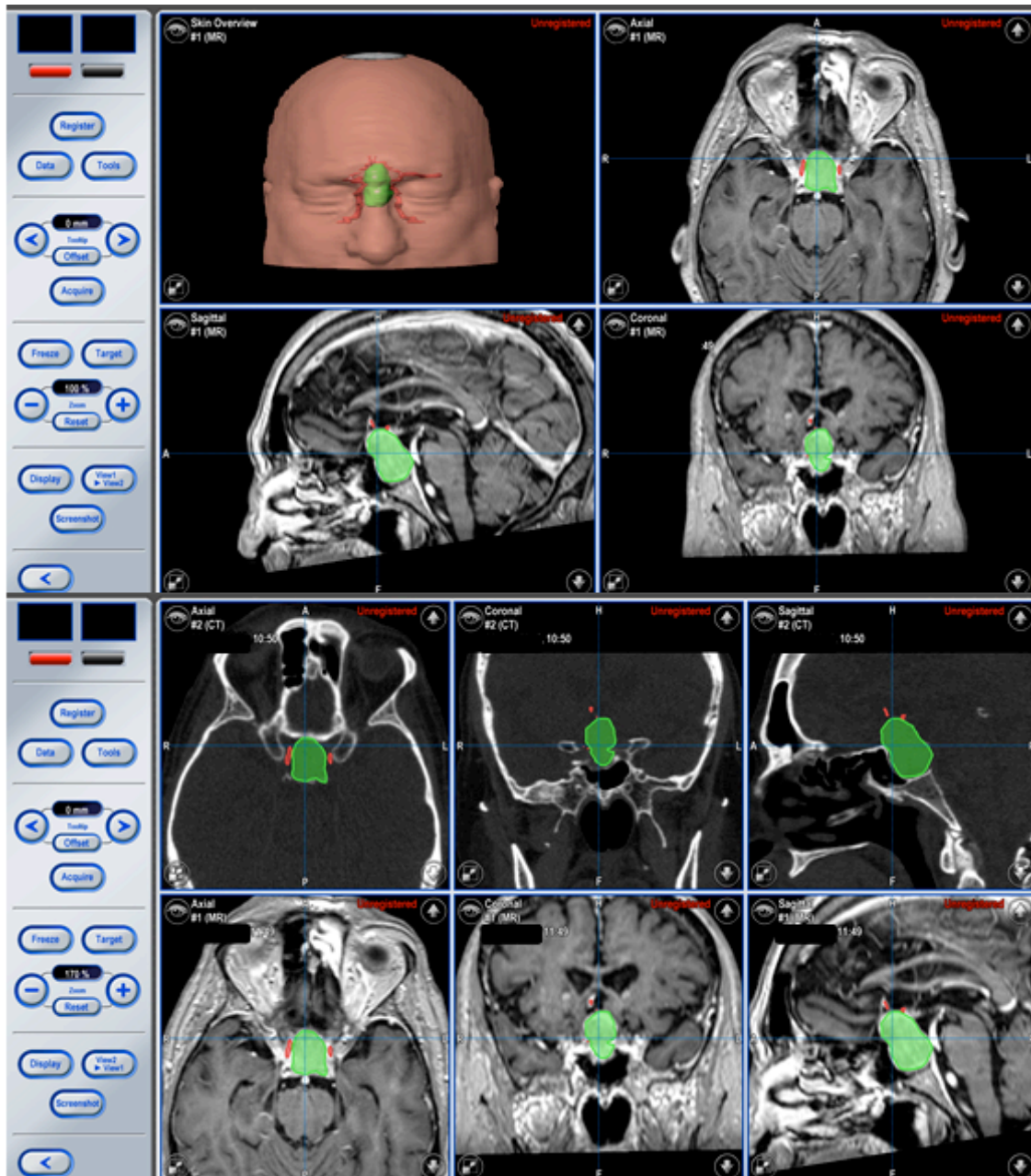


Figura 24. Imágenes de la pantalla del sistema de neuronavegación utilizado durante la cirugía endoscópica transesfenoidal. Se fusionan secuencias de la RM preoperatoria con las de un TC de senos paranasales y se realiza una planificación quirúrgica minuciosa. De esta manera se consigue realizar de forma simultánea una navegación tanto sobre referencias óseas como estructuras neurovasculares.

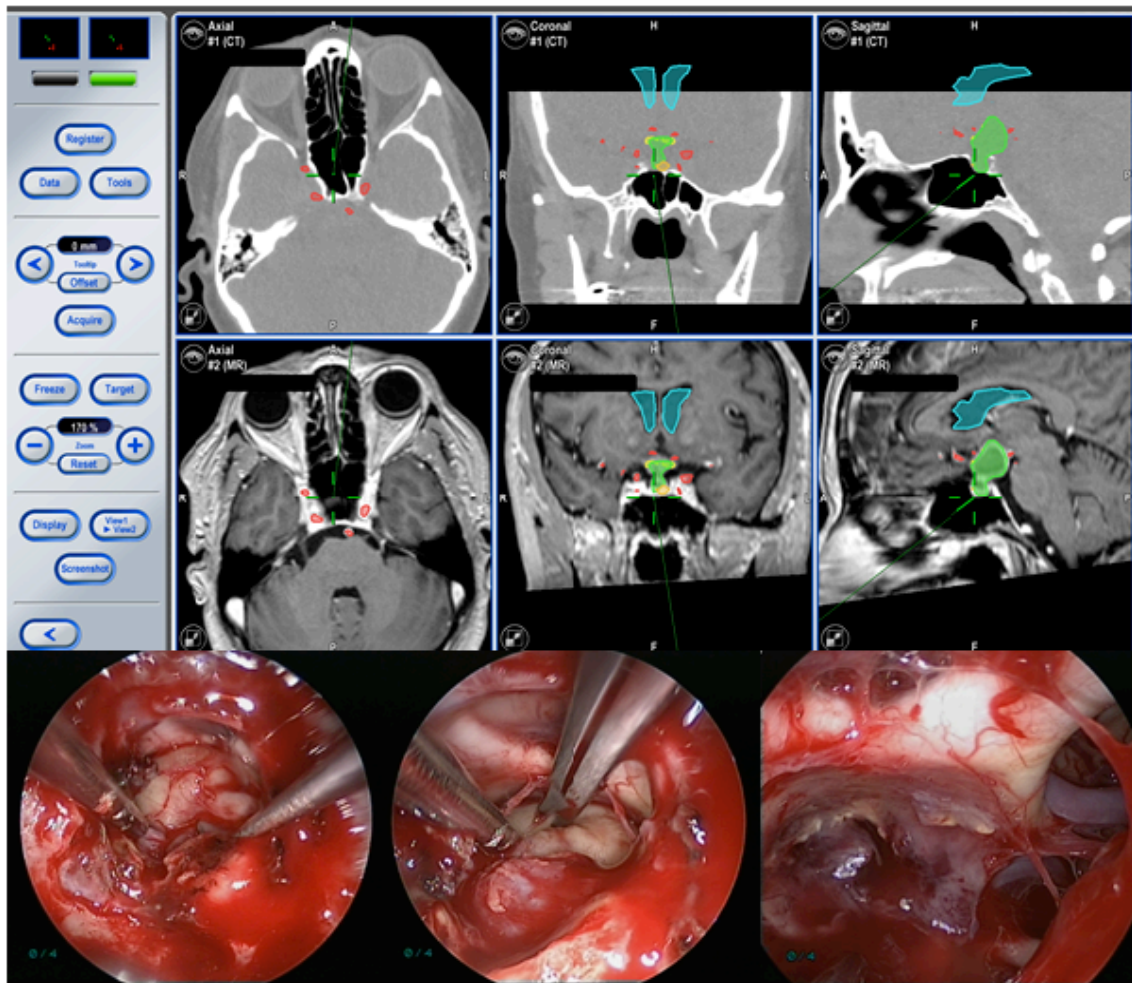


Figura 25. Imágenes del caso de un craneofaringioma incluido en nuestra serie. A. Imagen de navegación intraoperatoria con planificación quirúrgica previa (en verde se representa el tumor, en rojo ambas carótidas internas hasta su bifurcación y en azul los cuerpos ventriculares). B, C y D. Imágenes de la visión endoscópica intraoperatoria durante la disección del polo superior del tumor, hasta su exéresis completa (D).

5 SEGUIMIENTO

La exploración oftalmológica y pruebas complementarias se realizan dentro de las 4 semanas previas a la intervención y de manera periódica después de la misma: al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año. El estudio neurofisiológico se repite una única vez a los 3 meses de la cirugía.

Se mantiene así mismo un seguimiento clínico del paciente en consultas externas tanto de Neurocirugía como de Oftalmología y Endocrinología.

6 ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se ha considerado cada ojo como unidad de análisis estadístico, incluyéndose ambos ojos o uno sólo por paciente según se ajusten a los criterios de inclusión de las pruebas oftalmológicas realizadas. Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos, radiológicos y oftalmológico. La mejoría visual se define como la diferencia entre la DM de la campimetría inicial y la de la última prueba disponible. Para facilitar los cálculos, ambas DM se han considerado en valores absolutos, por lo que la mejoría se expresa en un valor negativo y el empeoramiento en positivo.

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para comprobar si los datos de la muestra siguieron una distribución normal. Mediante dicho test se considera la hipótesis nula (H_0) por la que la distribución de la variable es normal, y por tanto la p debería ser mayor de 0,05. Si $p < 0,05$ se rechaza la H_0 , aceptando la hipótesis alternativa (H_1), y se considera que la distribución no se ajusta a la normalidad. El

conjunto de las variables estudiadas salvo la diferencia de DM (dif_DM o mejoría visual) se ajustan a la distribución normal.

Las variables cuantitativas con una distribución normal se describieron como la media \pm la desviación típica (DT). Las variables cualitativas se describieron mediante sus valores absolutos y sus frecuencias relativas. Para estudiar las diferencias entre las medias de las variables con distribución no normal y espesor OCT tanto para los grupos de espesor fino vs grueso como para los distintos grupos de visión, se ha utilizado la prueba de Mann-Whitney.

La relación entre variables cualitativas se ha estudiado con la prueba Ji-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

Para el estudio de dif_DM, se han utilizado pruebas no paramétricas: la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medias y medianas de dos grupos y el coeficiente de correlación no paramétrico Rho de Spearman para valorar la asociación entre variables numéricas.

Para medir la capacidad predictiva de recuperación visual definida como mejoría de al menos un 10% de la DM inicial se han utilizado curvas COR/ROC (Receiver operating characteristic).

En el estudio de la evolución a lo largo del tiempo de los espesores CFNR medidos por OCT se ha utilizado la prueba paramétrica t de Student de medidas repetidas.

El análisis estadístico se efectuó en todos los casos considerando un nivel de significación de 0,05 y se calculó el intervalo de confianza del 95% para las

variables analizadas.

El estudio y análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

IV. RESULTADOS

1 DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN BASAL PREOPERATORIA

1.1. Características generales y oftalmológicas preoperatorias

Se incluyen en el estudio un total de 23 pacientes. La unidad de estudio es el ojo individual y se aplican los criterios de inclusión y exclusión a cada ojo incluido en el seguimiento, de manera que se estudian finalmente 45 ojos. Se realiza un estudio descriptivo de las características demográficas y clínicas de los pacientes y ojos incluidos (tabla 5).

La edad media de los sujetos estudiados es de 50,17 años \pm desviación típica (DT) 13,96 (rango de 30 a 76 años) con un 58,3% de varones (14) y 41,7% de mujeres (10).

Hasta 10 de los pacientes (41,7%) son incapaces de determinar el tiempo de evolución de sus síntomas visuales, bien por que son asintomáticos o por su carácter insidioso. Para el resto, la media de duración de los síntomas es de 6,9 meses \pm 8,45, lo cual refleja un amplio rango, desde 0,5 hasta 24 meses.

En cuanto a la naturaleza de las lesiones tumorales, la gran mayoría (20 pacientes, lo que supone un 86,9% del total de individuos) presentan adenomas hipofisarios. Por tipos histológicos, 13 (57,8%) eran adenomas hipofisarios no secretores, 3 (11,1%) adenomas secretores de GH, 2 (8,9%) prolactinomas, un adenoma secretor de ACTH y un adenoma no secretor asociado a meningioma (tumores de colisión). Además se incluyen un craneofaringioma, una metástasis de

tallo hipofisario y un quiste de la bolsa de Rathke. El diámetro craneocaudal medio de dichas lesiones es de $25,17 \text{ mm} \pm \text{DT } 7,64$ (rango 15,3-44,3 mm).

En 31 (68%) de los ojos se realiza un diagnóstico y seguimiento con el perímetro Humphrey, para el resto de ojos (14) se utiliza el Octopus.

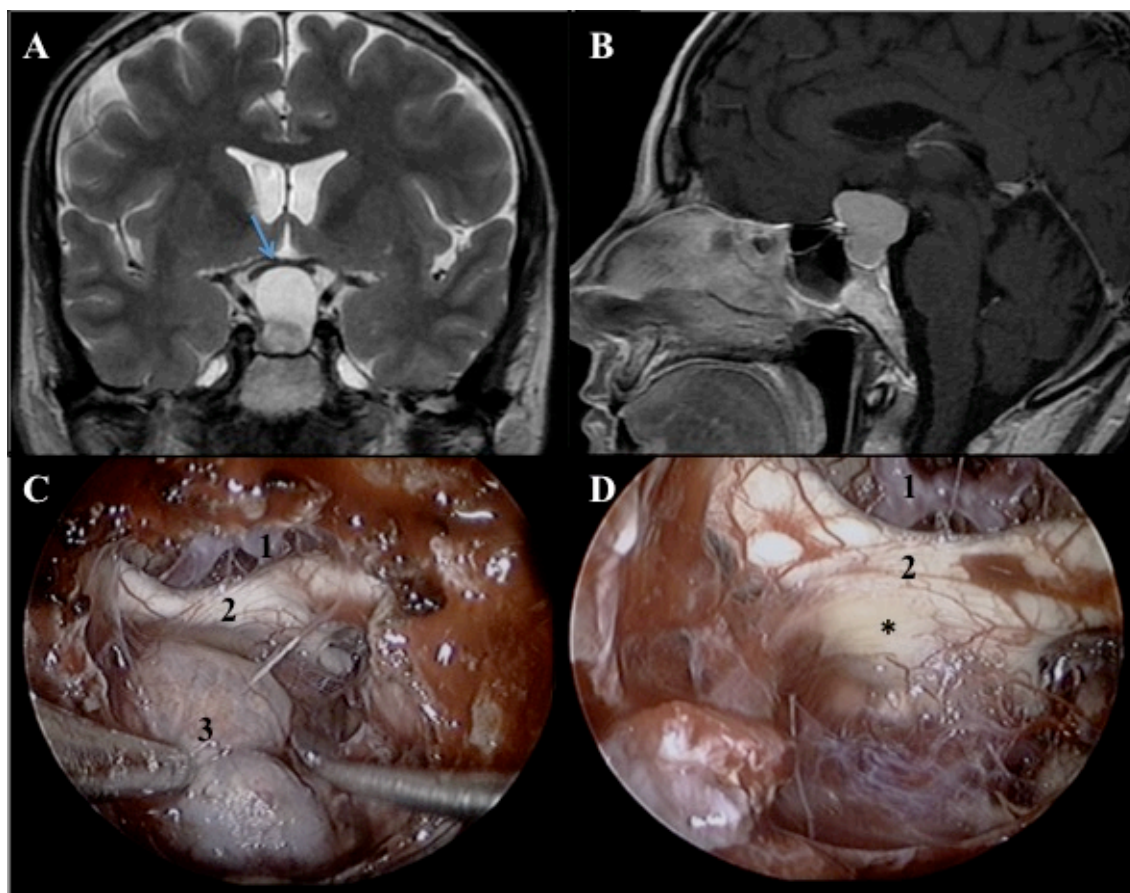


Figura 26. Imágenes correspondientes al caso de un paciente con quiste de la bolsa de Rathke incluido en nuestra serie. A. Imagen de la RM coronal potenciada en T2 en la que se puede comprobar la compresión quiasmática (flecha azul) por parte de la lesión. B. Imagen de la RM, corte sagital de secuencia potenciada en T1 con contraste. C. Imagen de la visión endoscópica intraoperatoria durante la resección de la lesión (1. Complejo de la arteria comunicante anterior 2. Quiasma 3. Lesión) D. Imagen de la visión endoscópica intraoperatoria una vez liberada la compresión (1. Complejo de la arteria comunicante anterior 2. Quiasma. Impronta de la lesión sobre la cara ventral del quiasma señalado con *)

Resultados

En cuanto a la situación oftalmológica basal de la población estudiada, se presenta un resumen en la tabla 5. La AV media inicial es de $0,6 \pm 0,35$ y la DM promedio de $-11,82 \text{ dB} \pm 11,21$ (rango -0,20 a -35).

Los datos globales de las medidas realizadas con OCT tanto para el espesor de la CFNR como para los parámetros morfométricos de la papila se exponen también en la tabla 5. La media de espesor global medio (*average*) es de $79,86 \mu\text{m} \pm 13,21$. Por cuadrantes, la media de espesor para el cuadrante superior es de $103,46 \mu\text{m} \pm 22,93$, para el inferior $103,02 \mu\text{m} \pm 19,89$, para el nasal $61,02 \mu\text{m} \pm 11,21$ y para el temporal de $51,74 \mu\text{m} \pm 12,36$.

- El estudio incluye 45 ojos
- En el 58,8% de los casos se trata de AHNS
- El tamaño diámetro craneocaudal tumoral medio es de 25,17 mm
- El defecto visual campimétrico inicial medio es de -11,82 dB
- Espesor global medio de la CFNR es de 79,86 micras

Resultados

VARIABLE	MEDIA	DT
EDAD (años)	50,17	13,968
DIÁMETRO CC (mm)	25,177	7,6492
DIÁMETRO AP (mm)	20,395	5,4375
DIÁMETRO T (mm)	25,181	6,4803
TIEMPO EVOLUCION (meses)	6,968	8,4543
AGUDEZA VISUAL	0,6	0,35
DESVIACIÓN MEDIA (dB)	-11,82	11,21
MEDIDAS DE OCT		
AVERAGE (μm)	79,860	13,2118
RIM AREA mm^2	1,3736	0,46437
DISC AREA mm^2	1,9233	0,40936
C/D PROMEDIO	0,4795	0,21556
C/D VERTICAL	0,4510	0,20373
CUP VOLUME mm^3	0,163026	0,1654448
CUADRANTE SUPERIOR (μm)	103,465	22,9382
CUADRANTE INFERIOR (μm)	103,023	19,8991
CUADRANTE NASAL (μm)	61,023	11,2112
CUADRANTE TEMPORAL (μm)	51,744	12,3637
H1 (μm)	91,907	27,4476
H2 (μm)	75,558	18,6027
H3 (μm)	52,419	11,6317
H4 (μm)	54,953	10,8099
H5 (μm)	86,163	23,9354
H6 (μm)	116,907	27,6705
H7 (μm)	106,279	26,3216
H8 (μm)	52,977	15,3211
H9 (μm)	41,326	9,2395
H10 (μm)	61,140	16,3177
H11 (μm)	105,535	27,6564
H12 (μm)	112,860	29,5615

Tabla 5. Características clínicas de la población estudiada expresadas con su valor medio y desviación típica (DT)

1.2. Análisis por grupos según espesor de CFNR preoperatorio

Los ojos son divididos en dos grupos según el espesor global medio de la CFNR medido en la OCT inicial: aquellos con espesor normal y aquellos con una capa fina o adelgazada. Se considera que la CFNR es fina cuando la medida promedio (*average*) se encuentra por debajo del percentil 5 de normalidad (codificado con colores amarillo y rojo en la hoja de resultados de la prueba). En la tabla 6 se detallan las características de ambos grupos y las diferencias entre ellos.

Un 60% de los ojos estudiados presenta un grosor normal, un 40% adelgazado. Entre los dos grupos no existen diferencias en cuanto a género, tamaño tumoral o grado de compresión quiasmática. Tampoco en el grado de alteración visual preoperatoria ni en AV ($0,50 \pm 0,33$ vs $0,66 \pm 0,36$ grupo fino y grupo normal respectivamente) ni en DM ($-11,24 \pm 12,6$ vs $-12,21 \pm 10,37$).

Sí existen, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de evolución medio ($15,57 \pm 9,65$ meses en el grupo de CFNR fina y $3,62 \pm 5,06$ meses en el de espesor normal). Además hay una significativa mayor proporción de tumores hipofisarios no secretores en el grupo de espesor adelgazado.

Resultados

VARIABLE	CFNR fina	CFNR normal	Valor de p
NÚMERO DE OJOS	18 (40%)	27 (60%)	
EDAD	49,78 ±14,62	50,70 ±13,71	0,7
TIPO TUMORAL (% de AHNS)	77,8	44,4	<0,05
TIEMPO EVOLUCIÓN (meses)	15,57 ±9,65	3,62 ±5,06	0,04
DIÁMETRO CC (mm)	27,46±9,17	23,82±6,38	0,345
DIÁMETRO AP (mm)	21,48±6,65	19,75±4,59	0,247
DIÁMETRO T (mm)	26,91±5,19	24,15±7,02	0,186
GRADO COMPRESIÓN QUIASMA			
- 0	7,1%	11,1%	0,881
- 1	14,3%	7,4%	
- 2	35,7%	33,3%	
- 3	42,9%	48,1%	
AV	0,50 ±0,33	0,66 ±0,36	0,223
DM	-11,24 ±12,6	-12,21 ±10,37	0,360
MEDIDAS OCT			
AVERAGE (μm)	66,70±10,25	88,46±5,60	<0,001
RIM AREA mm ²	1,31±0,68	1,40±0,28	0,061
DISC AREA mm ²	1,89±0,51	1,94±0,34	0,396
C/D PROMEDIO	0,46±0,29	0,48±0,15	0,907
C/D VERTICAL	0,42±0,27	0,46±0,15	0,953
CUP VOLUME mm ³	0,20±0,24	0,14±0,10	0,883
CUADRANTE SUPERIOR (μm)	82,52±20,27	117,15±11,30	<0,001
CUADRANTE INFERIOR (μm)	85,35±17,76	114,57±10,58	<0,001
CUADRANTE NASAL (μm)	55,29±12,59	64,76±8,52	0,003
CUADRANTE TEMPORAL (μm)	43,23±10,24	57,30±10,40	<0,001
H1 (μm)	70,52±26,58	105,88±17,30	<0,001
H2 (μm)	65,76±18,52	81,96±15,93	0,006

Resultados

H3 (μm)	50,64 \pm 14,51	53,57 \pm 9,42	0,200
H4 (μm)	49,35 \pm 10,57	58,61 \pm 9,45	0,005
H5 (μm)	69,70 \pm 21 \pm 54	96,92 \pm 18,99	<0,001
H6 (μm)	96,41 \pm 24,89	130,30 \pm 20,42	<0,001
H7 (μm)	90,11 \pm 26,47	116,84 \pm 20,53	0,002
H8 (μm)	46,70 \pm 15,18	57,07 \pm 14,23	0,026
H9 (μm)	34,94 \pm 7,23	45,50 \pm 8,00	<0,001
H10 (μm)	48,35 \pm 10,77	69,50 \pm 13,75	<0,001
H11 (μm)	82,47 \pm 20,22	120,61 \pm 20,61	<0,001
H12 (μm)	94,35 \pm 29,38	124,96 \pm 23,02	0,002

Tabla 6. Comparativa de datos demográficos y medidas basales de los grupos de ojos con CFNR fina y CFNR normal. Se presentan los datos como media \pm DT y el valor de p. AHNS: adenoma hipofisario no secretor. CC: craneocaudal. AP: anteroposterior. T: transversal

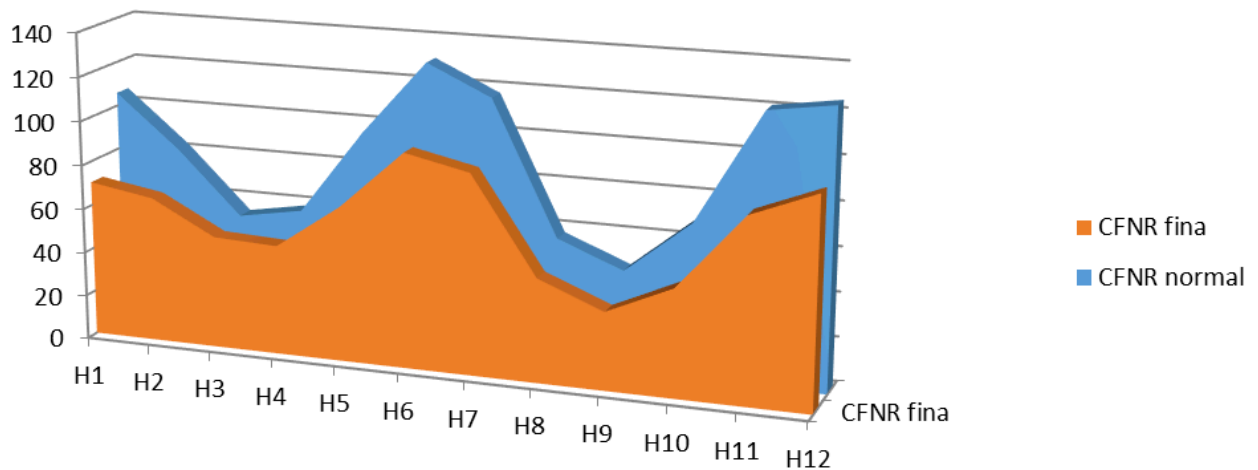


Figura 27. Perfil comparativo del espesor de la CFNR por sectores horarios entre el grupo de espesor de normal y el grupo de espesor fino. En el eje Y está expresado el espesor en micras y en el X los sectores horarios.

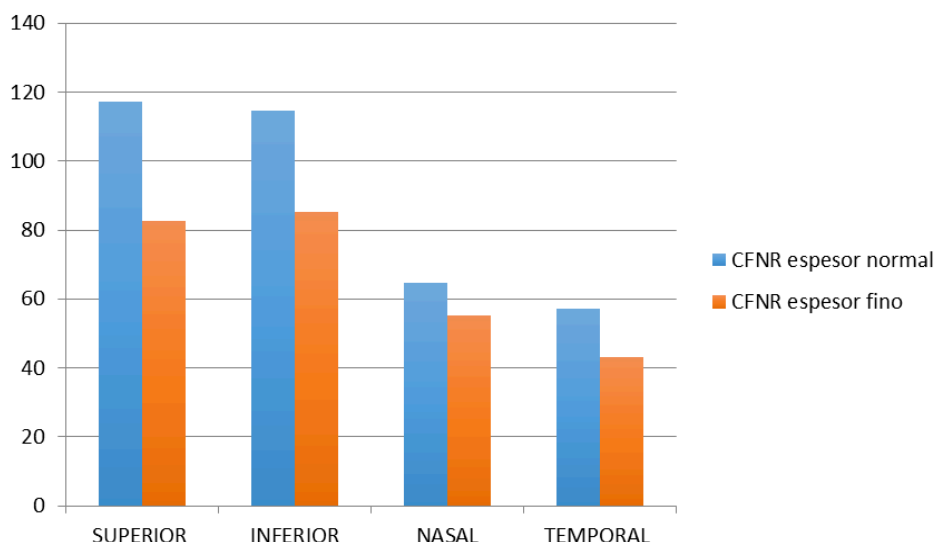


Figura 28. Perfil comparativo del espesor de la CFNR por cuadrantes entre el grupo de espesor normal y el grupo de espesor fino. En el eje Y está expresado el espesor en micras y en el X los cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal.

1.3. Análisis por grupos según grado de afectación del campo visual preoperatorio

En un análisis separado, se ha clasificado a los ojos según el grado de afectación visual basal en la campimetría. Se dividen en el grupo de *CV normal* (A) si la DM ≥ -2 dB, en el grupo de *afectación moderada del CV* (B) si la DM inicial tiene un valor entre -2 y -10 dB y *afectación grave del CV* (C) si la DM es ≤ -10 dB. En la tabla 7 se muestran los datos basales de dichos grupos.

En el grupo A hay 13 ojos (26,6%), en el B, 12 (28,8%) y en el C, 20 ojos (45%). La DM media es de $-0,7 \pm 0,54$ para el grupo A, $-6,03 \pm 2,67$ para el grupo B y $-22,51 \pm 7,84$ para el grupo C. No existe ningún tumor con grado 0 de compresión quiasmática en el grupo B ni en el C, y ninguno con compresión grado 1 en el grupo C.

Resultados

Tal como se expone en la tabla 8, se aprecia la existencia de diferencias significativas entre los grupos. En cuanto al tamaño tumoral, a mayor afectación visual, mayor es el grado de compresión quiasmática (p 0,004 para las tres comparativas) y el diámetro craneocaudal también es mayor en aquellos con afectación visual grave comparada con el resto (p 0,00 y 0,008). La afectación de la agudeza visual también es más marcada en el grupo de mayor defecto campimétrico (p 0,001 y 0,007)

VARIABLE	NORMAL A ≥ -2dB	MODERADA B -2 a -10 dB	GRAVE C ≤ -10
NÚMERO DE OJOS	13	12	20
EDAD	53,38±14,15	51,92±16,06	47,40±12,50
TIPO TUMORAL (% de AHNS)	76,9	58,3	45
TIEMPO EVOLUCIÓN (meses)	8,00	3,16±3,7	8,17±9,48
DIÁMETRO CC (mm)	20,31±3,58	22,85±5,65	29,84±8,17
DIÁMETRO AP (mm)	18±5,35	19,05±4,03	22,19±5,88
DIÁMETRO T (mm)	23,60±3,57	23,42±4,62	27,27±8,32
GRADO COMPRESIÓN QUIASMA			
– 0	30,8%	0,0%	0,0%
– 1	15,4%	18,2%	0,0%
– 2	46,2%	27,3%	29,4%
– 3	7,7%	54,5%	70,6%
AV	0,8±0,20	0,7±0,24	0,3±0,32
DM	0,7±0,54	6,03±2,67	22,51±7,84

Resultados

VARIABLE	NORMAL A ≥ -2dB	MODERADA B -2 a -10 dB	GRAVE C ≤ -10
MEDIDAS OCT			
AVERAGE (μm)	79,46±10,84	84,18±9,26	77,63±16,26
RIM AREA mm ²	1,36±0,33	1,21±0,20	1,45±0,60
DISC AREA mm ²	1,72±0,31	1,75±0,28	2,14±0,42
C/D PROMEDIO	0,41±0,19	0,54±0,99	0,49±0,26
C/D VERTICAL	0,41±0,20	0,53±0,09	0,44±0,23
CUP VOLUME mm ³	0,093±0,081	0,164±0,102	0,212±0,214
CUADRANTE SUPERIOR (μm)	104,69±15,90	109,00±15,13	99,42±29,91
CUADRANTE INFERIOR (μm)	103,61±16,00	105,27±13,40	101,31±25,43
CUADRANTE NASAL (μm)	56,46±8,00	70,45±10,94	58,68±10,42
CUADRANTE TEMPORAL (μm)	53,23±13,83	52,00±10,11	50,57±13,00
H1 (μm)	97,38±21,77	97,45±17,43	84,94±34,37
H2 (μm)	74,23±15,34	85,27±15,01	70,84±21,04
H3 (μm)	46,84±9,82	60,63±14,60	51,47±8,26
H4 (μm)	48,46±7,94	68,81±8,23	53,64±10,06
H5 (μm)	95,00±24,96	80,54±14,90	83,36±26,72
H6 (μm)	114,84±20,89	122,09±23,20	115,31±34,26
H7 (μm)	101,23±28,72	113,45±21,65	105,57±27,49
H8 (μm)	55,23±16,97	53,72±13,60	51,00±15,64
H9 (μm)	41,61±9,935	40,81±8,44	41,42±10,04
H10 (μm)	62,84±18,17	62,27±12,96	59,31±17,35
H11 (μm)	100,46±27,15	113,45±24,64	104,42±29,95
H12 (μm)	115,76±25,71	116,18±22,19	108,94±35,99

Tabla 7. Comparativa de datos demográficos y medidas basales según el grado de afectación visual inicial en la campimetría medida por DM, siendo A el *grupo normal*, el B el de *afectación moderada* y el C el de *afectación grave*. Se presentan los datos como media ± DT.

Resultados

VARIABLE	A vs B valor de p	A vs C valor de p	B vs C valor de p
EDAD (años)	0,810	0,207	0,501
TIEMPO EVOLUCION (meses)	0,571	0,737	0,177
TIPO TUMORAL (% AHNS)	0,468	0,468	0,468
DIÁMETRO CC (mm)	0,228	0,000	0,008
DIÁMETRO AP (mm)	0,910	0,158	0,123
DIÁMETRO T (mm)	0,691	0,084	0,134
GRADO COMPRESIÓN QUIASMA	0,004	0,004	0,004
AGUDEZA VISUAL	0,573	0,001	0,007
DESVIACIÓN MEDIA (dB)	0,000	0,000	0,000
AVERAGE (μm)	0,277	0,970	0,250
RIM AREA mm^2	0,301	1,000	0,567
DISC AREA mm^2	0,456	0,011	0,030
C/D PROMEDIO	0,210	0,183	0,849
C/D VERTICAL	0,301	0,567	0,638
CUP VOLUME mm^3	0,161	0,135	0,978
CUADRANTE SUPERIOR (μm)	0,331	0,880	0,497
CUADRANTE INFERIOR (μm)	0,820	0,880	0,866
CUADRANTE NASAL (μm)	0,003	0,426	0,009
CUADRANTE TEMPORAL (μm)	0,955	0,596	0,525
H1 (μm)	1,00	0,362	0,395
H2 (μm)	0,093	0,705	0,042
H3 (μm)	0,011	0,170	0,123
H4 (μm)	0,000	0,117	0,00
H5 (μm)	0,150	0,305	0,553
H6 (μm)	0,649	0,970	0,641
H7 (μm)	0,331	0,705	0,395

Resultados

H8 (μm)	1,000	0,383	0,328
H9 (μm)	0,955	0,940	0,899
H10 (μm)	0,820	0,762	0,582
H11 (μm)	0,303	0,472	0,350
H12 (μm)	0,733	0,734	0,582

Tabla 8. Valores de p para la comparativa entre distintos grupos los distintos tipos de afectación visual basal. Comparativas entre grupo A y B, A y C, B y C.

En cuanto a las medidas del CFNR, existe una diferencia significativa en la medida del cuadrante nasal entre el grupo de campimetría normal comparado con ambos grupos de campimetría afectada (p 0,003 y 0,009), así como en los sectores H2, 3 y 4. El área del disco es mayor en el grupo C que en el A y en el C que en el B (p 0,01 y p 0,03) sin diferencia entre el grupo A y B.

- Por grupos de espesor CFNR:
 - El 60% tiene un espesor medio de CFNR normal
 - En el grupo de espesor adelgazado el tiempo de evolución de los síntomas es más largo y hay mayor proporción de AHNF
- Por grupos de grado de afectación CV inicial:
 - A mayor afectación de campo visual, mayor tamaño tumoral y mayor afectación de la AV
 - A mayor afectación de campo visual, menor espesor del cuadrante nasal y de sectores H2,H3 y H4

2 CAMBIOS VISUALES TRAS LA CIRUGÍA

Para facilitar los cálculos, ambas DM se han considerado en valores absolutos, por lo que la mejoría se expresa en las gráficas como un valor negativo y el empeoramiento en positivo.

El campo visual mejora en global pasando de una DM inicial media de $-11,82\text{dB} \pm 11,21$ a una DM media al final del seguimiento de $-5,57\text{dB} \pm 8,16$. El promedio de mejoría de la DM es de $-6,25\text{dB} \pm 9,54$.

Tal como puede apreciarse en la tabla de contingencia (tabla 9), el 62,5% de los ojos con afectación basal (grupos B y C) mejoran su CV, un 37,5% permanecen igual y ninguno empeora. Un 48,9% de los ojos tienen una visión campimétrica normal tras la cirugía frente al 28,9% de CV normal inicial. Además la proporción de ojos con CV gravemente afectado se reduce de un 44,4% a un 20%.

Para aquellos ojos con un déficit moderado (entre -2 y -10 dB preoperatorios), un 75% consigue un CV normalizado, siendo este porcentaje sólo del 25% para los casos de afectación grave preoperatoria.

Tal como se muestra en la tabla 10, el cambio de grupo a uno de menor DM, es decir, la mejoría del campo visual, es significativo para el conjunto de los ojos estudiados (p 0,007). Se realiza un estudio posterior por subgrupos y se comprueba que la mejoría expresada como cambio de grupo de DM es significativa para aquellos ojos con una CFNR de espesor normal, independientemente del grupo de DM de origen (p 0,008). Sin embargo esto no se demuestra para el grupo con capa fina de CFNR.

Resultados

			Grupo DM último			Total
Grupo afectación CV inicial	A	Recuento	A	B	C	
		% dentro de grupo de alteración CV inicial				
		% dentro de grupo CV final				
B		Recuento	8	5	0	13
		% dentro de grupo de alteración CV inicial	61,5%	38,5%	0,0%	100,0%
		% dentro de grupo CV final	36,4%	35,7%	0,0%	28,9%
C		Recuento	9	3	0	12
		% dentro de grupo de alteración CV inicial	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de grupo CV final	40,9%	21,4%	0,0%	26,7%
C		Recuento	5	6	9	20
		% dentro de grupo de alteración CV inicial	25,0%	30,0%	45,0%	100,0%
		% dentro de grupo CV final	22,7%	42,9%	100,0 %	44,4%
Total		Recuento	22	14	9	45
		% dentro de grupo de alteración CV inicial	48,9%	31,1%	20,0%	100,0%
		% dentro de grupo CV final	100,0%	100,0 %	100,0 %	100,0%

Tabla 9. Tabla de contingencia para la mejoría visual para conjunto de ojos estudiados según el grupo de DM de pertenencia inicial y final.

De esta manera, el 69,3% de los ojos con visión campimétrica gravemente deteriorada presentan mejoría si el espesor de CFNR es normal frente al 28,6% del grupo de espesor fino con igual deterioro inicial.

Resultados

Espesor OCT				Grupo DM último			Total
				A	B	C	
1 Capa fina	Grupo CV inicial	A	Recuento	4	3	0	7
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	57,1%	42,9%	0,0%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	57,1%	50,0%	0,0%	38,9%
		B	Recuento	2	2	0	4
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	28,6%	33,3%	0,0%	22,2%
	Total	C	Recuento	1	1	5	7
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	14,3%	14,3%	71,4%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	14,3%	16,7%	100,0%	38,9%
		Total	Recuento	7	6	5	18
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	38,9%	33,3%	27,8%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
2 Capa normal	Grupo CV inicial	A	Recuento	4	2	0	6
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	66,7%	33,3%	0,0%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	26,7%	25,0%	0,0%	22,2%
		B	Recuento	7	1	0	8
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	87,5%	12,5%	0,0%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	46,7%	12,5%	0,0%	29,6%
	Total	C	Recuento	4	5	4	13
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	30,8%	38,5%	30,8%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	26,7%	62,5%	100,0%	48,1%
		Total	Recuento	15	8	4	27
			% dentro de grupo de alteración CV inicial	55,6%	29,6%	14,8%	100,0%
			% dentro de grupo CV final	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10. Tabla de contingencia para la mejoría del CV, según grupos de espesor global en la CFNR inicial y según el grupo de afectación de CV de pertenencia inicial y final.

		Sig. asintótica (bilateral)
Conjunto de ojos	Prueba de McNemar-Bowker	,007
Grupo Capa fina	Prueba de McNemar-Bowker	,532
Grupo Capa normal	Prueba de McNemar-Bowker	,008

Tabla 11. Comparación con prueba de McNemar-Bowker de cambios de grupo, según el espesor de CFNR inicial.

- La mejoría media de DM es de 6,25 dB
- 62,5% de los ojos con alteración inicial del CV mejoran tras la cirugía, ninguno empeora
- El CV se normaliza en el 75% de los ojos con afectación moderada del CV inicial, frente a sólo el 25% de aquellos con afectación grave
- Aquellos ojos con espesor normal de la CFNR mejoran en el grado de afectación de CV significativamente más que aquellos con espesor adelgazado.

Como ejemplos ilustrativos, nos remitimos al Anexo que muestra una series de casos clínicos:

- Caso I: se muestran los resultados de las pruebas oftalmológicas de los dos ojos pertenecientes a un mismo paciente, ambos pertenecientes al grupo C de afectación inicial del CV. El ojo con un espesor global normal de la CFNR consigue una recuperación notable y pasar al grupo B, si bien el ojo con espesor

adelgazado permanece en el grupo de afectación campimétrica C en el postoperatorio.

- Caso II: se muestran los resultados de las pruebas oftalmológicas de los dos ojos pertenecientes a un mismo paciente. Ambos tienen una afectación moderada inicial (grupo B), con un espesor medio normal de la CFNR. En el postoperatorio ambos ojos consiguen normalizar su campo visual (grupo A)

- Caso III: se muestran los resultados de las pruebas oftalmológicas de los dos ojos pertenecientes a un mismo paciente. Ambos tienen una afectación grave inicial del CV (grupo C) y un espesor notablemente adelgazado de la CFNR. En el postoperatorio ninguno de los dos ojos consigue una mejoría del CV (siguen en grupo C en el postoperatorio)

3 ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS

3.1 Valor predictivo de las medidas de OCT

Por grupos de espesor de CFNR, la DM final es de $-7,46\text{dB} \pm 10,78$ para el grupo de espesor fino y de $-4,3\text{dB} \pm 5,7$ para el grupo de espesor normal. La mejoría media es de $-3,73\text{dB} \pm 8,05$ y de $-7,90\text{dB} \pm 10,23$ respectivamente. La diferencia en la mejoría de la campimetría por grupos de espesor *average* de la OCT roza la significación estadística sin alcanzarla ($p\ 0,06$).

Sin embargo, tal como se ha mencionado previamente, un valor de *average* normal sí se asocia significativamente a cambio de grupo de afectación campimétrica basal a uno de mejor visión

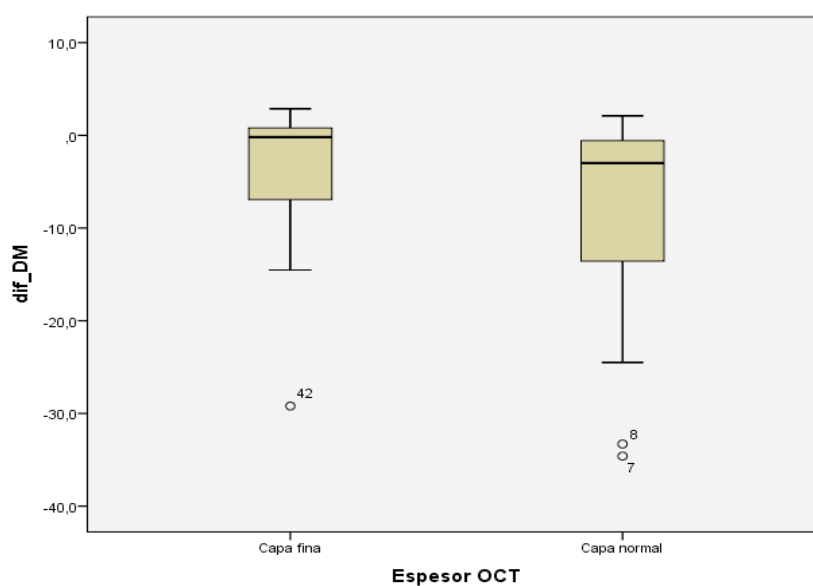


Figura 29. Diferencias en la mejoría de la DM tras la cirugía de descompresión para los grupos de CFNR fina y normal.

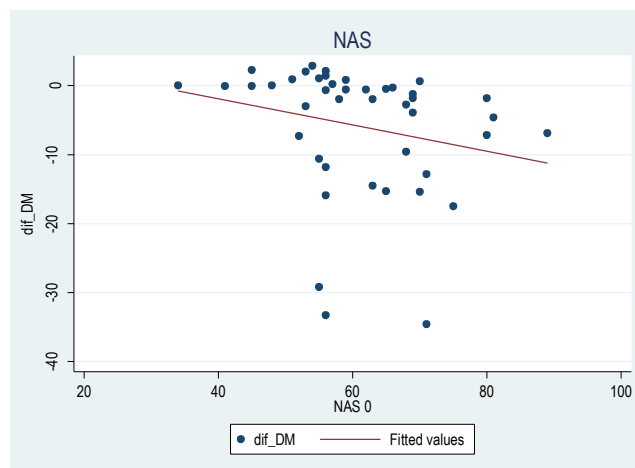
Resultados

Para el conjunto de los ojos estudiados se aprecia una correlación potente entre el grado de mejoría de DM y la medida de espesor del cuadrante nasal (significativa con $p = 0,03$) así como de la medida en los sectores H3 (significativa con $p = 0,04$) y menor en H4 (cerca de la significación con una $p = 0,07$) (tabla 12 y figuras 27 y 28)

Rho de Spearman			dif_DM
	AVERAGE 0	Coef correlación	-,229
		Sig. (bilateral)	,140
	RIM AREA 0	Coef correlación	-,035
		Sig. (bilateral)	,833
	DISC AREA 0	Coef correlación	-,371*
		Sig. (bilateral)	,020
	C/D PROMEDIO 0	Coef correlación	-,280
		Sig. (bilateral)	,084
	C/D VERTICAL 0	Coef correlación	-,217
		Sig. (bilateral)	,185
	CUP VOL 0	Coef correlación	-,296
		Sig. (bilateral)	,067
	SUP 0	Coef correlación	-,128
		Sig. (bilateral)	,412
	INF 0	Coef correlación	-,210
		Sig. (bilateral)	,177
	NAS 0	Coef correlación	-,442**
		Sig. (bilateral)	,003
	TEMP 0	Coef correlación	-,063
		Sig. (bilateral)	,690
	H1 0	Coef correlación	-,067
		Sig. (bilateral)	,669
	H2 0	Coef correlación	-,277
		Sig. (bilateral)	,072
	H3 0	Coef correlación	-,427**
		Sig. (bilateral)	,004
	H4 0	Coef correlación	-,405**
		Sig. (bilateral)	,007
	H5 0	Coef correlación	-,120
		Sig. (bilateral)	,442
	H6 0	Coef correlación	-,225
		Sig. (bilateral)	,147
	H7 0	Coef correlación	-,097
		Sig. (bilateral)	,534
	H8 0	Coef correlación	,074
		Sig. (bilateral)	,638
	H9 0	Coef correlación	-,081
		Sig. (bilateral)	,607
	H10 0	Coef correlación	-,178
		Sig. (bilateral)	,252
	H11 0	Coef correlación	-,217
		Sig. (bilateral)	,162
	H12 0	Coef correlación	,031
		Sig. (bilateral)	,843

Tabla 12. Coeficientes de correlación de las distintas medidas de OCT y nivel de significación estadística de los mismos

Resultados



			dif_DM
Rho de Spearman	NAS 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,442** ,003

Figura 30. Representación gráfica y tabla de la correlación del espesor de CFNR medido en el cuadrante nasal con la mejoría de DM. En el gráfico se representan en el eje X el espesor del cuadrante nasal en micras y en el Y la mejoría de DM. En la tabla se describe la p y el coeficiente de correlación.



			dif_DM
Rho de Spearman	3 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,427 ,004

Figura 31. Representación grafica y tabla del coeficiente de correlación del espesor de CFNR medido en el sector H3 con la mejoría de DM. En el gráfico se representan en el eje X el espesor del sector H3 en micras y en el Y la mejoría de DM. En la tabla se describe la p y el coeficiente de correlación.

Resultados

Si se realiza el estudio por grupos de espesor de CFNR, la correlación de la mejoría con el espesor del cuadrante nasal y el sector H3 solamente se mantiene para el grupo de espesor fino de la CFNR (tabla 13).

Espesor OCT				dif_DM
Rho de Spearman	Capa fina	AVERAGE 0	Coef correlación	-,097
			Sig. (bilateral)	,711
		RIM AREA 0	Coef correlación	,169
			Sig. (bilateral)	,563
		DISC AREA 0	Coef correlación	-,326
			Sig. (bilateral)	,256
		C/D PROMEDIO 0	Coef correlación	-,353
			Sig. (bilateral)	,216
		C/D VERTICAL 0	Coef correlación	-,361
			Sig. (bilateral)	,205
		CUP VOL 0	Coef correlación	-,371
			Sig. (bilateral)	,191
		SUP 0	Coef correlación	,265
			Sig. (bilateral)	,304
		INF 0	Coef correlación	-,184
			Sig. (bilateral)	,479
		NAS 0	Coef correlación	-,498
			Sig. (bilateral)	,042
		TEMP 0	Coef correlación	,126
			Sig. (bilateral)	,629
		H1 0	Coef correlación	,205
			Sig. (bilateral)	,430
		H2 0	Coef correlación	-,249
			Sig. (bilateral)	,335
		H3 0	Coef correlación	-,679
			Sig. (bilateral)	,003
		H4 0	Coef correlación	-,209
			Sig. (bilateral)	,421
		H5 0	Coef correlación	,244
			Sig. (bilateral)	,345
		H6 0	Coef correlación	-,053
			Sig. (bilateral)	,841
		H7 0	Coef correlación	-,264
			Sig. (bilateral)	,307
		H8 0	Coef correlación	,072
			Sig. (bilateral)	,783
		H9 0	Coef correlación	,180
			Sig. (bilateral)	,488
		H10 0	Coef correlación	,035
			Sig. (bilateral)	,895
		H11 0	Coef correlación	,047
			Sig. (bilateral)	,859
		H12 0	Coef correlación	,235

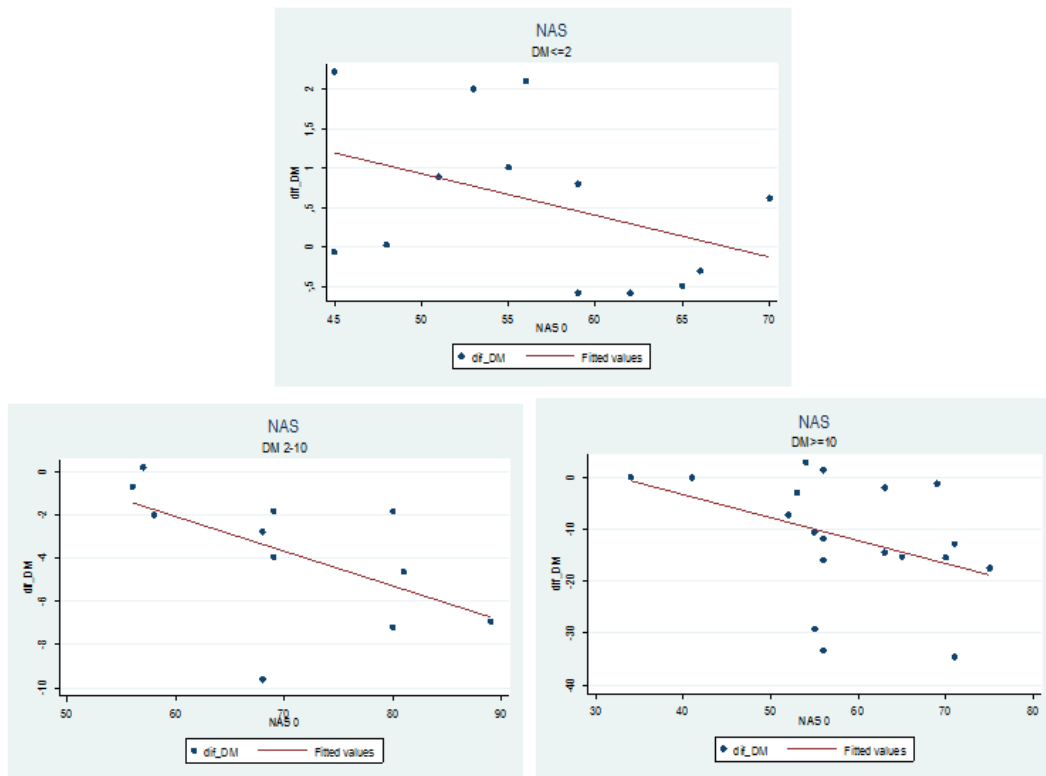
Resultados

Capa normal		Sig. (bilateral)	,363
	AVERAGE 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,102 ,621
	RIM AREA 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,117 ,578
	DISC AREA 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,231 ,266
	C/D PROMEDIO 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,359 ,078
	C/D VERTICAL 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,262 ,206
	CUP VOL 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,330 ,107
	SUP 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,096 ,642
	INF 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,076 ,712
	NAS 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,215 ,291
	TEMP 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,184 ,368
	H1 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,134 ,515
	H2 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,105 ,611
	H3 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,085 ,681
	H4 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,187 ,361
	H5 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,072 ,728
	H6 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	-,129 ,530
	H7 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,324 ,107
	H8 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,252 ,215
	H9 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,059 ,774
	H10 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,065 ,753
	H11 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,079 ,701
	H12 0	Coef correlación Sig. (bilateral)	,128 ,533

Tabla 13. Coeficientes de correlación Rho de Spearman de las distintas medidas de OCT con la mejoría de DM, según grupos de espesor y nivel de significación estadística de los mismos.

Resultados

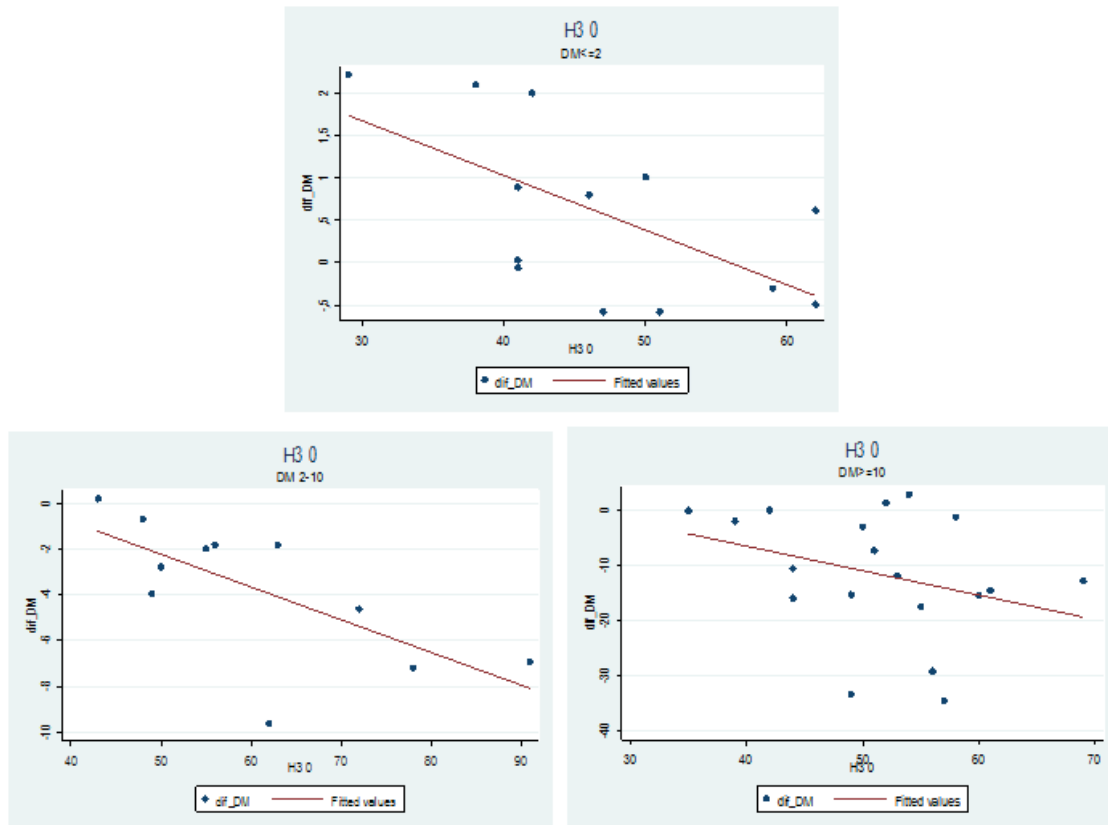
Si realizamos un estudio según el grupo de afectación campimétrica inicial, el espesor medido en el cuadrante nasal está significativamente correlacionado con una mejoría de la DM para los grupos B y C. La medida tomada en el sector H3 lo está para los grupos de menor afectación, el A y el B. Figuras 29 y 30.



Grupo DM				dif_DM
A	Rho de Spearman	NAS 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,496 ,085
B	Rho de Spearman	NAS 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,554 ,077
C	Rho de Spearman	NAS 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,528 ,020

Figura 32. Representación gráfica y tabla de la correlación del espesor de CFNR medido en el cuadrante nasal con la mejoría de DM, según los grupos de afectación de CV inicial. En los gráficos se representan en el eje X el espesor del cuadrante nasal en micras y en el Y la mejoría de DM, para los grupos A, B y C de visión basal. En las tablas se describe la p y el coeficiente de correlación correspondiente para cada grupo.

Resultados



Grupo DM				dif_DM
A	Rho de Spearman	H3 0	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,614 ,026
B	Rho de Spearman	H3 0	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,682 ,021
C	Rho de Spearman	H3 0	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,313 ,191

Figura 33. Representación gráfica y tabla de la correlación del espesor de CFNR medido en el sector H3 con la mejoría de DM, según los grupos de afectación visual. En los gráficos se representan en el eje X el espesor del sector H3 en micras y en el Y la mejoría de DM, para los grupos A, B y C de visión basal. En las tablas se describe la p y el coeficiente de correlación correspondiente para cada grupo.

Resultados

Analizando los distintas variables con correlación significativa con la mejoría del CV, se realizan y analizan las curvas COR/ROC correspondiente, tomando como referencia una mejoría de, al menos un 10% de la DM inicial (fig. 31).

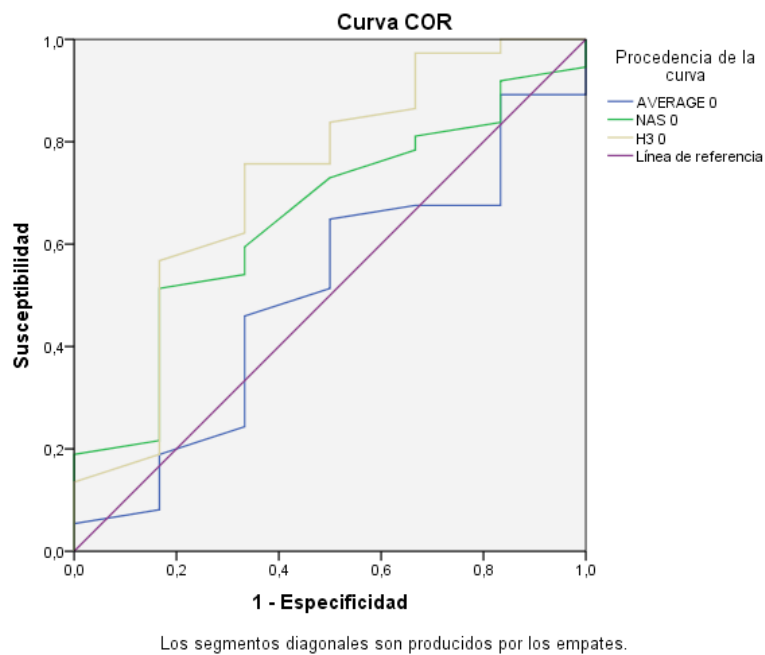


Figura 34. Curva COR para las variables *average*, cuadrante nasal y sector H3

Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
AVERAGE 0	,500	,127	1,000	,251	,749
NAS 0	,651	,111	,240	,433	,869
H3 0	,723	,123	,083	,481	,965

Tabla 14. Área bajo la curva y significación estadística para las variables *average*, cuadrante nasal y sector H3.

La variable que ofrece una mayor área bajo la curva es H3 (tabla 14). Escogiendo el punto de corte de 47 micras de espesor para el sector H3, se obtiene

una sensibilidad del 75,7% para discriminar aquellos ojos que van a experimentar una mejoría de, al menos, un 10% respecto a su DM inicial (tabla 15).

			Mej1 Mejoría 1		Total
			0 <10%	1 >=10%	
H3 0	<47	Recuento	4	9	13
		% dentro de H3 de 47	30,8%	69,2%	100,0%
		% dentro de Mejoría 10%	66,7%	24,3%	30,2%
	>=47	Recuento	2	28	30
		% dentro de H3 de 47	6,7%	93,3%	100,0%
		% dentro de Mejoría 10%	33,3%	75,7%	69,8%
Total	Recuento		6	37	43
	% dentro de H3 de 47		14,0%	86,0%	100,0%
	% dentro de Mejoría 10%		100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15. Tabla de contingencia para la medida de espesor de CFNR en H3 para una mejoría visual de al menos un 10% con respecto a DM basal. Sensibilidad del 75,7% y especificidad del 66,7 %

- La diferencia de la mejoría en la DM según la medida global de la CFNR roza la significación estadística
- El espesor del cuadrante nasal y del sector H3 se correlacionan de manera directa y significativa con la mejoría de la DM postoperatoria
- Al estudiarlo por grupos de espesor de la CFNR, dicha asociación sólo se mantiene para los ojos con espesor adelgazado
- Por grupos de afectación campimétrica inicial, el cuadrante nasal mantiene una correlación con la mejoría para los grupos B y C. El sector H3 para los grupos A y B
- El punto de corte de 47 micras del sector H3 ofrece una sensibilidad del 75,5% para la detección de aquellos ojos cuya mejoría esperable es de al menos, un 10%

3.2 Valor predictivo de factores clínicos

Se estudian también una serie de factores clínicos para valorar su relación con la mejoría campimétrica. En el análisis realizado, tanto el diámetro tumoral CC como la clasificación radiológica cualitativa de compresión del quiasma, muestran una asociación significativa inversa con la mejoría del CV. No alcanzan significación estadística ni la edad del paciente, ni el tiempo de evolución de los síntomas (tabla 16).

			dif_DM
Rho de Spearman	EDAD (ojo)	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	,120
			,434
	TIEMPO EVOL MESES	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,076
			,719
	DIAM CC	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,385
			,011
	DIAM AP	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,160
			,305
	DIAM T	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,190
			,223
	ESCALA TAMAÑO	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,478
			,002

Tabla 16. Coeficientes de correlación de los factores clínicos y nivel de significación estadística de los mismos

- El diámetro craneocaudal del tumor y el grado de compresión radiológica tienen una asociación inversa y significativa con la mejoría del CV
- No se encuentra asociación con la edad ni el tiempo de evolución

3.3 Valor predictivo de los estudios neurofisiológicos

Analizando los datos de las pruebas neurofisiológicas realizadas a 10 pacientes (20 ojos) se encuentra una correlación significativa con la mejoría visual de dos parámetros medidos en el ERG preoperatorio: la latencia de la onda b (p 0,012) y la amplitud de la onda a (p 0,010). Ningún parámetro de los PEVO muestra una correlación significativa con la mejoría del CV (tabla 17).

			dif_DM
Rho de Spearman	LAT N75 0	Coefficiente de correlación	,311
		Sig. (bilateral)	,382
	LAT P100 0	Coefficiente de correlación	,226
		Sig. (bilateral)	,531
	LAT N145 0	Coefficiente de correlación	,178
		Sig. (bilateral)	,623
	AMP N75-P100 0	Coefficiente de correlación	-,012
		Sig. (bilateral)	,973
	AMP N145-P100 0	Coefficiente de correlación	-,018
		Sig. (bilateral)	,960
	LAT ONDA a 0	Coefficiente de correlación	,639
		Sig. (bilateral)	,064
	LAT ONDA b 0	Coefficiente de correlación	,788
		Sig. (bilateral)	,012
	AMP a 0	Coefficiente de correlación	-,800
		Sig. (bilateral)	,010
	AMP a-b 0	Coefficiente de correlación	-,550
		Sig. (bilateral)	,125

Tabla 17 . Coeficientes de correlación de distintos parámetros de las pruebas neurofisiológicas y nivel de significación estadística de los mismos

- La latencia de la onda b y la amplitud de la onda a del ERG preoperatorio se correlacionan significativamente con la mejoría del CV

3.4 Análisis multivariante

Utilizando un modelo de regresión logística robusta se realiza un análisis multivariante en el que el diámetro cráneo-caudal del tumor resulta ser el único factor que se asocia significativamente con la mejoría de DM al final del seguimiento (tabla 18). De esta manera, a mayor diámetro CC, menor mejoría de DM final a los 12 meses de la intervención.

VARIABLE	Valor de p
Diámetro CC	,026
Escala RM	,355
Espesor H3	,410
Espesor Nas	,723

Tabla 18. Valores de p para el análisis multivariante

- En el análisis multivariante, sólo el diámetro CC muestra una asociación con la mejoría del CV

3.5 Cambios en la agudeza visual

La medida de AV basal se correlaciona con varios parámetros del OCT: el área del anillo, *cup volume* y los espesores global y los del cuadrante superior y de los sectores H1, 2 y 12. El que lo hace con mayor potencia es el espesor de H1 (p 0,04, coeficiente de correlación 0,491)

La mejoría de la agudeza visual al final del seguimiento se correlaciona de manera significativa y directa con el espesor del cuadrante superior y el sector H1

Resultados

(p 0,032 y p 0,028 respectivamente) (tabla 19). La medida global se acerca pero no alcanza significación estadística (p 0,072).

			AV basal	dif_AV
Rho de Spearman	AVERAGE 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,395*	-,317
			,023	,072
	SIMETRIA% 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,357*	-,109
			,049	,558
	RIM AREA 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,408*	-,290
			,023	,113
	DISC AREA 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,190	,032
			,306	,863
	C/D PROMEDIO 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,329	,233
			,071	,207
	C/D VERTICAL 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,265	,167
			,149	,370
	CUP VOL 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	-,376*	,250
			,037	,175
	SUP 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,417*	-,374*
			,016	,032
	INF 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,206	-,039
			,251	,831
	NAS 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,256	-,158
			,150	,380
	TEMP 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,262	-,228
			,141	,202
	H1 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,491**	-,382*
			,004	,028
	H2 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,363*	-,281
			,038	,113
	H3 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,034	-,042
			,851	,818
	H4 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,166	-,005
			,355	,980
	H5 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,288	-,161
			,104	,372

H6 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,243 ,174	-,035 ,846
H7 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,105 ,561	,066 ,717
H8 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,188 ,295	-,228 ,203
H9 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,206 ,250	-,293 ,098
H10 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,313 ,076	-,204 ,255
H11 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,148 ,410	-,015 ,936
H12 0	Coeficiente de correlación Sig. (bilateral)	,401* ,021	-,292 ,099

Tabla 19. Coeficientes de correlación de las distintas medidas de OCT y parámetros neurofisiológicos con la AV basal y con la mejoría de la misma. Se acompañan del nivel de significación estadística de los mismos

- La medida de AV basal se correlaciona con mayor potencia con el espesor de H1
- La mejoría de la agudeza visual al final del seguimiento se correlaciona de manera significativa y directa con el espesor del cuadrante superior y el sector H1

4 EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

4.1. Evolución temporal del espesor de CFNR

En la tabla 20 se describen las medidas medias de espesor a lo largo del tiempo tanto del grosor global de la CFNR, como en los sectores nasal y temporal y secciones horarias H3 y H4.

Resultados

	BASAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
AVERAGE	79,86 ± 13,21	82,54 ± 11,54	80,0 ± 11,82	82,30 ± 9,47	74,71 ± 12,96
NASAL	61,02 ± 11,21	61,29 ± 8,85	60,93 ± 10,80	62,03 ± 10,44	57,48 ± 10,09
TEMPORAL	51,74 ± 12,36	54,71 ± 12,09	50,50 ± 10,14	53,76 ± 11,24	49,80 ± 10,77
H3	52,41 ± 11,63	49,74 ± 7,641	51,46 ± 9,23	52,57 ± 9,39	50,67 ± 11,19
H4	54,95 ± 10,80	56,29 ± 9,43	54,46 ± 10,74	55,88 ± 9,479	50,71 ± 12,57

Tabla 20 .Medidas de espesor de la CFNR a lo largo del tiempo. Se expone la media en micras ± DT

La medida global de espesor, *average*, muestra un descenso significativo al año con respecto a la medida preoperatoria: 79,86±13,21 vs 74,71±12,96 con una p de 0,013.

En cuanto al cuadrante nasal, también experimenta un descenso significativo de espesor, tanto al mes 3 (p 0,07) como al mes 12 (p 0,033). El cuadrante temporal no muestra cambios reseñables a lo largo del seguimiento.

El sector horario H3 sufre un descenso de espesor evidente al mes 1(p 0,059) y 3 (p 0,058), manteniéndose estable posteriormente. El sector H4 manifiesta un descenso significativo al año (p 0,035).

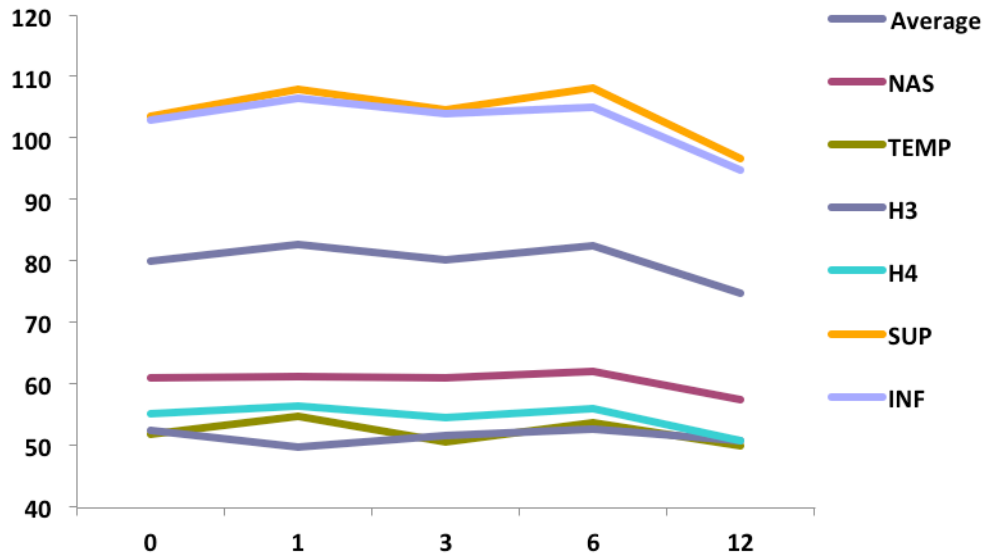


Figura 35. Gráfico de la evolución temporal de espesores de CFNR global (*average*), en los cuadrantes nasal, temporal, superior e inferior y en los sectores horarios H3 y H4.

4.2 Evolución temporal de la mejoría visual

A lo largo de todo el tiempo de seguimiento, la DM mejora significativamente, si bien esta mejoría es mayor en el intervalo de los primeros tres meses tras la intervención, y después se mantiene estable (fig. 33).

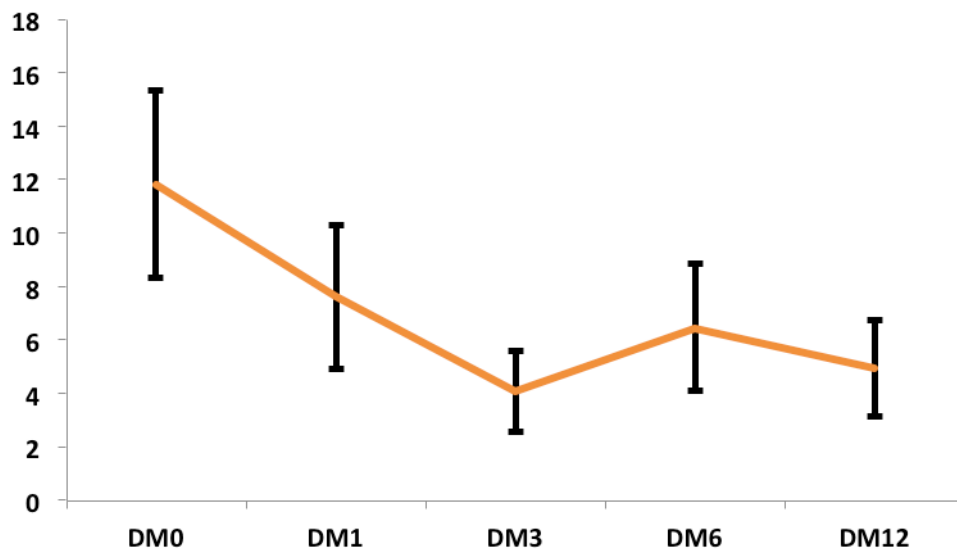


Figura 36. Gráfico de la evolución de la DM a lo largo del tiempo para el conjunto de ojos analizados

Este comportamiento se confirma para los grupos de afectación visual campimétrica moderada y grave, sin embargo, la DM permanece estable en el grupo sin afectación visual (fig. 34).

La tendencia de la mejoría es similar tanto para los ojos con CFNR normal como fina, con una evolución paralela para ambos grupos de ojos (fig. 35)

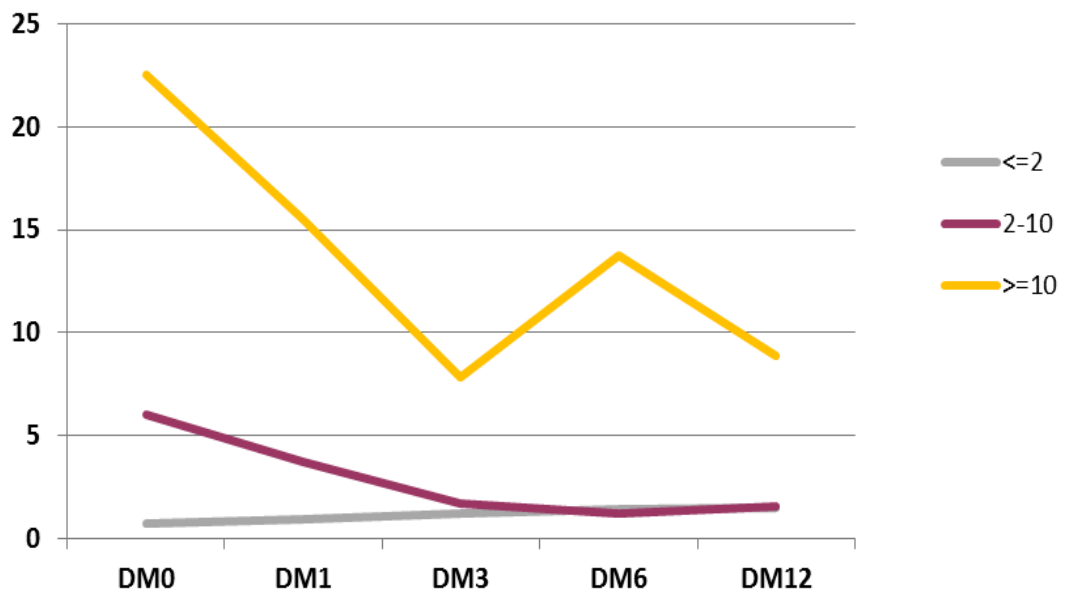


Figura 37. Gráfico de la evolución de la DM a lo largo del tiempo para los distintos subgrupos de afectación visual inicial

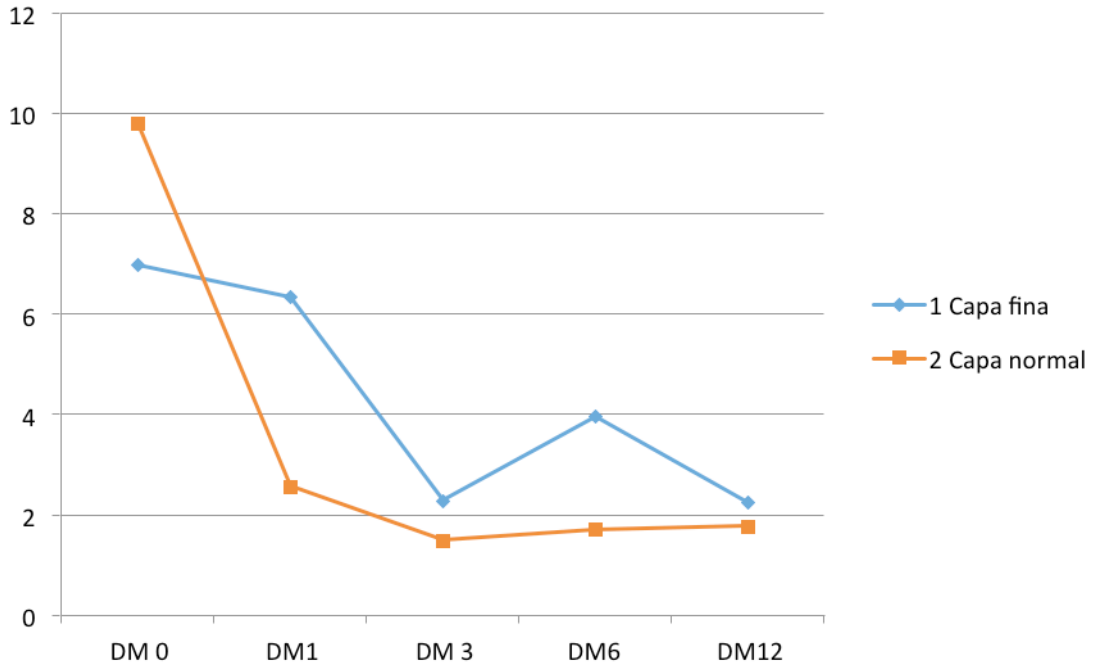


Figura 38. Gráfico de la evolución de la DM a lo largo del tiempo para los distintos grupos de espesor de la CFNR.

- El espesor de la CFNR a nivel global y en los cuadrantes superior, inferior y nasal desciende al final del seguimiento. La medida de espesor en el cuadrante temporal se mantiene estable.
- La DM mejora de manera significativa al final del seguimiento, siendo la mejoría más marcada en los primeros 3 meses tras la intervención. Esta tendencia es independiente del espesor de la CFNR

V. DISCUSIÓN

El trabajo de investigación desarrollado en esta Tesis se ha centrado en evaluar la capacidad predictiva del espesor de la CFNR medido con OCT previo a la cirugía de lesiones que comprimen el quiasma. Hemos estudiado el cambio en el defecto del campo visual tras la intervención y su relación con las distintas medidas de espesor de la CFNR preoperatorias.

Nuestros resultados confirman la hipótesis de que las medidas de CFNR tomadas con OCT se correlacionan con el grado de mejoría del campo visual tras la descompresión quirúrgica. En concreto, nuestro estudio aporta evidencia sobre qué cuadrantes y sectores tienen una correlación más potente con la recuperación. También aporta evidencia acerca de la evolución postoperatoria, tanto desde el punto de vista de la mejoría en la campimetría, como acerca del comportamiento del espesor de la CFNR a lo largo de los 12 meses que siguen a la descompresión del quiasma.

1 Una mayor afectación campimétrica preoperatoria se asocia a un mayor tamaño tumoral y a un menor espesor de CFNR en el cuadrante nasal y en los sectores H2, H3 y H4.

Al estudiar la situación clínica preoperatoria de los ojos incluidos en nuestra serie observamos que, aunque el espesor medio no difiere entre grupos de afectación visual, sí lo hace el espesor del cuadrante nasal, y el de los sectores H2, H3 y H4, que es menor en los grupos más gravemente afectados. También se

comprueba que el tamaño tumoral (diámetro craneocaudal) se relaciona directamente con la gravedad del defecto de campo visual inicial.

Estos resultados sugieren, por tanto, un adelgazamiento de la CFNR en el sector más nasal del nervio óptico, que se corresponde con la región más periférica del hemicampo visual temporal. Esa zona del CV, es la que se afecta desde el primer momento de la compresión del quiasma (la correspondiente a las fibras decusantes), y por tanto la más gravemente dañada a medida que avanzan el tiempo y el tamaño tumoral.

Nuestros hallazgos coinciden en parte con los de Monteiro y cols^{107,108} y con los de Kanamori y cols¹⁰⁹ en cuanto al adelgazamiento relativamente mayor del cuadrante nasal. De hecho, en el caso de Kanamori y cols¹⁰⁹ el adelgazamiento es más marcado tanto para el cuadrante nasal como para los sectores H2 y H3, resultado comparable al nuestro. Monteiro y cols en 2007¹⁰⁸ muestra su sorpresa ante ciertos hallazgos de su serie: preveía una alta sensibilidad del sector H3 para ojos con atrofia en banda dado que recibe fibras en exclusiva de la retina nasal. Sin embargo, no puede confirmar esta hipótesis y lo justifica por la gran variabilidad de las medidas de CFNR en este segmento horario, lo cual hace más difícil detectar anomalías del mismo¹²⁴.

En el estudio de Danesh-Meyer y cols⁶⁵ se encuentra que el descenso es proporcionalmente mayor en los cuadrantes nasal y temporal, en especial para los sectores H8, 9, y 10. En su estudio más reciente⁵⁴, determina una correlación potente entre el espesor en el cuadrante temporal y la medida de DM basal. En la misma línea, Moon y cols¹²² encuentran dicha correlación con los cuadrantes temporal e inferior.

El hecho de que estos dos últimos estudios no encuentren un descenso más llamativo en los sectores correspondientes al cuadrante nasal puede ser debido a que se corresponden al extremo más lateral del hemicampo temporal y siempre está afectado, teniendo menor rango de variabilidad de DM.

Por otro lado, en los estudios mencionados encuentran invariablemente una disminución de grosor global de la CFNR, hallazgo que no coincide con nuestras observaciones. Tal vez, la diferencia esté en el momento en el que se realiza la medición, ya que las series citadas^{65,108} recogen los datos mucho tiempo después de la descompresión quirúrgica (años), cuando la atrofia en banda está ya establecida. Esta hipótesis viene apoyada por el descenso significativo del grosor global que encontramos en nuestra serie al final del seguimiento y por el hecho de que en el subgrupo de ojos con espesor medio adelgazado el tiempo de evolución de los síntomas es más largo, de lo que se deduce que ha habido tiempo suficiente para el desarrollo de la atrofia.

Estudios previos han explorado la relación del tamaño y de la extensión supraselar, con el grado de defectos de campimetría. En este sentido, Ikeda y Yoshimoto¹²⁵ reportan en su análisis de 50 casos que es necesaria una extensión supraselar de al menos 8 mm en plano sagital y 13 mm en el coronal medidos por RM para que haya un defecto campimétrico. Además correlacionan el grado de dicho defecto con el grado de desplazamiento y compresión quiasmáticos. Schmalish y cols¹²⁶ propone límites similares que se correlacionan tanto con el defecto del CV como con una alteración de la AV, sin embargo no pueden demostrar que se pueda predecir la topografía del defecto del CV según la posición del quiasma. Para Eda y cols¹²⁷ la relación de tamaño y grado de defecto sólo se

demuestra para los quiasmas que han sido desplazados superiormente, no para aquellos con posición anterior o posterior al adenoma.

Monteiro y cols en su serie de 2010⁷⁸ relacionan el tamaño con el defecto basal preoperatorio, de manera similar a los datos que arroja nuestro estudio. La serie más reciente de Danesh-Meyer y cols⁵⁴ no aporta información en cuanto al tamaño tumoral.

2 Las medidas de espesor de la CFNR por medio de OCT tienen capacidad predictiva de la mejoría del CV tras la cirugía

Si bien no hemos podido demostrar la correlación del espesor global de la CFNR con la mejoría de las cifras de DM en el postoperatorio, sí se comprueba que tiene capacidad para predecir el cambio de grupo de déficit de función visual tras la cirugía de descompresión del quiasma, lo que se traduce en una mejoría clínicamente *relevante*.

En nuestra serie, el espesor del cuadrante nasal y del sector H3 se correlacionan de manera directa y significativa con la mejoría de la DM postoperatoria. Al estudiarlo por grupos de espesor de la CFNR, dicha asociación sólo se mantiene para los ojos con espesor adelgazado

En contra de nuestros hallazgos, los estudios como los de Danesh-Meyer y cols⁶³ y Jacob y cols¹²⁸ sí encuentra en el espesor global un factor predictor significativo. En el primero, se incluyeron 63 ojos estudiados antes de la intervención y previo a que cumplieran seis semanas de la cirugía. Concluye que el

espesor medio medido por OCT es un buen predictor de la mejoría inmediata tanto de la AV como de la DM, con una diferencia significativa entre aquellos ojos con un espesor medio normal y fino (71% vs 28% respectivamente de DM final mejor o igual a -3,5 dB). En aquellos ojos con gran afectación funcional inicial (DM peor o igual a -10dB) el espesor del cuadrante *inferior* y la DM preoperatoria se muestran como los predictores más potentes de recuperación.

También Jacob y cols¹²⁸ coincide en señalar el valor del espesor medio (OR 1,29/micra) y del cuadrante inferior (OR 6,31/micra) como valores predictivos de una recuperación completa de la DM inicial. En su estudio además llaman la atención sobre la relevancia del espesor del cuadrante temporal como factor predictivo: aquellos ojos que poseen medidas con valores por debajo del percentil 5 de normalidad de espesor en el cuadrante temporal, presentan una probabilidad 100 veces menor de recuperación completa.

Los autores de ambas series justifican el hallazgo de la importancia predictiva del espesor del cuadrante inferior en que su adelgazamiento refleja un daño inferolateral del quiasma y por tanto una compresión avanzada y grave.

Nuestros hallazgos coinciden sin embargo con los de García y cols¹²⁹. Realizan un estudio prospectivo utilizando perimetría cinética en lugar de estática. Su intención es un estudio más detallado del campo periférico, que es el característicamente afectado en los pacientes con compresión quiasmática. Sobre un total de 68 ojos no encuentran una diferencia significativa en el espesor global *average* entre aquellos pacientes que mejoran y los que no lo hacen. Sin embargo, el espesor del cuadrante nasal muestra una correlación significativa con la mejoría visual, con una OR de 1,56 por cada 15 micras de aumento de espesor. Por tanto,

en este estudio el grosor del cuadrante nasal parece ser el mejor parámetro para estimar la recuperación de visión periférica. Sin embargo, no encuentran un valor umbral que discrimine a aquellos pacientes que van a experimentar una mejoría, ya que proponen el nivel de 68,50 micras con una sensibilidad y especificidad bajas (61% y 50% respectivamente) y sin significación estadística.

De forma similar a estos hallazgos, en nuestro caso es el cuadrante nasal y más específicamente el sector H3, los que guardan una mayor correlación con la mejoría visual de la DM.

Tanto el hallazgo de García y cols¹²⁹ como el nuestro se muestran acordes con la retinotopía de las células ganglionares, ya que la mayoría de las células ganglionares se originan en el borde nasal del disco óptico. Para un mismo grado de excentricidad, el cuadrante nasal tiene una densidad espacial de células ganglionares más alta que el resto de cuadrantes. De esta manera, para una región del espacio visual, las células ganglionares de la retina nasal codifican un área mayor que las de la retina temporal del ojo opuesto, correspondientes al mismo campo¹³⁰.

Otra explicación podría basarse en el hecho de que el cuadrante nasal, que se corresponde con la zona más periférica del hemicampo temporal, se afecta desde fases iniciales. De esta manera, el hecho de que aún tenga un grosor adecuado podría indicar un daño menor y por ende, con mayores posibilidades de mejoría.

La serie más reciente del grupo de Danesh-Meyer y cols⁵⁴ posee un diseño similar al nuestro, realizando un seguimiento hasta 9-15 meses postoperatorio. Concluyen de nuevo que la medida de espesor *average* preoperatoria tiene

capacidad predictiva de la recuperación tanto inmediata como a largo plazo. Incluso aquellos pacientes con visión muy deteriorada pueden llegar a mejorar si presentan un grosor normal inicial. Para este subgrupo solamente, aquellos con visión gravemente afectada, establece un punto de corte de 80 μm de espesor global para determinar una mejoría posterior significativa en cuanto a función visual.

	Danesh-Meyer y cols 2015	Presente serie
DM preop medio dB	-4,84	-11,82
DM preop medio dB <i>Normal vs fino</i>	-3,96 vs -9,22	-11,24 vs -12,21
Average preop medio μm	94,06	79,86
Average preop medio μm <i>normal vs fino</i>	99,5 vs 67,4	88,46 vs 66,70
% DM final < -2 dB <i>normal vs fino</i>	81 % vs 37,1%	55,6% vs 38,9%
% DM final < -2dB si defecto grave inicial <i>normal vs fino</i>	56,3% vs 9,1%	30,8% vs 14,3%

Tabla 21. Comparativa de los resultados de la presente serie con la de Danesh-Meyer y cols⁵⁴

Tal como se aprecia en la tabla 21, los resultados aunque similares, difieren. Por un lado la situación basal de nuestra serie es peor en cuanto a DM, lo cual también se refleja en un menor espesor para ambos grupos. No se describe el tamaño tumoral en la serie de Danesh-Meyer⁵⁴ ni tampoco se garantiza un 100%

de descompresión en la misma, por lo que no podemos analizar ni contrastar estos datos con los nuestros. Sin embargo, las conclusiones de nuestra serie coinciden en el poder discriminador del espesor de cara a la mejoría, con independencia de la gravedad de la afectación de DM inicial. Nosotros establecemos un punto de corte de espesor no global, sino en el sector H3 en 47 micras con una sensibilidad de 75,7% y especificidad de 66,7% para la predicción de una mejoría de al menos un 10% con respecto a la DM basal.

En la tabla 22 se pueden contrastar los resultados de los distintos estudios que se han mencionado. Se adjuntan los resultados de la presente serie.

Serie	N. ojos	Seguimiento	Factores predictivos	Punto de corte
Danesh-Meyer y cols ⁶³ 2008	63	6 semanas	Espesor medio Si DM<-10dB cuadrante inferior	
Jacob y cols ¹²⁸ 2009	37	3 meses	Espesor medio, cuadrante inferior	
Moon y cols ¹²² 2011	18	Retrospectivo	Espesor medio cuadrantes sup, inf y temporal	
García y cols ¹²⁹ 2014	68	19 semanas	Cuadrante nasal	68,5 µm nasal
Danesh-Meyer y cols ⁵⁴ 2015	205	9-15 meses	Espesor medio	80 µm global
Presente serie 2016	45	12 meses	Cuadrante nasal, sector H3	47 µm H3

Tabla 22. Comparativa de resultados de series que evalúan la capacidad pronóstica de las medidas de OCT preoperatorio.

3 Evolución postoperatoria DM/OCT

3.1 La mejoría del CV se produce principalmente en los primeros 3 meses tras la intervención

Los hallazgos de nuestra serie muestran que la mejoría del CV tras la cirugía se produce en el periodo que comprende desde la intervención hasta la visita de los 3 meses. Además, observamos esta tendencia independientemente tanto del espesor de CFNR como del grado de afectación visual inicial.

Estos datos coinciden con la mayoría de las series descritas^{52-54,62}. Sin embargo, en nuestra serie no hemos podido demostrar una mejoría posterior hasta el año, cosa que sí es evidente en otras series como la más reciente de Danesh-Meyer y cols⁵⁴.

3.2 El espesor medio de la CFNR disminuye tras la descompresión, salvo en el cuadrante temporal

Nuestro análisis demuestra un descenso significativo del espesor global al año, así como para el cuadrante nasal, para H3 y H4. Sin embargo, el cuadrante temporal no sufre variaciones. Se trata de resultados similares a los de Moon y cols⁵³, pero que difieren de los de Danesh-Meyer y cols⁵⁴ quienes observan un descenso pero que no alcanza la significación estadística. Esta discrepancia puede deberse a que el primero de estos estudios tiene pacientes más similares a los de nuestra serie, con cifras de DM y espesor medio de la CFNR iniciales equiparables.

Sin embargo, los pacientes incluidos en la serie de Danesh-Meyer y cols⁵⁴ poseen una mejor situación preoperatoria.

4 La latencia de la onda b y la amplitud de la onda a del ERGf preoperatorio se correlacionan con la mejoría del campo visual tras la cirugía En la presente serie, se encontró una correlación significativa entre las medidas preoperatorias en el ERGf de la latencia de la onda b y la amplitud de la onda a con la mejoría de la DM postoperatoria.

Los resultados coinciden con los de Moon y cols^{53,122} en cuanto a la utilidad pronóstica del ERGf. En nuestro caso, debido a limitaciones técnicas no hemos contrastado la medida de la respuesta fotópica negativa.

5 El tamaño tumoral es el único factor asociado a la mejoría del campo visual en el estudio multivariante

En el análisis multivariante, el diámetro CC muestra significación estadística como predictor de la mejoría del CV. Posiblemente es el condicionante básico para el deterioro de las células ganglionares y posterior adelgazamiento de la CFNR, aunque en este estudio no hemos sido capaces de demostrar la relación entre el

tamaño tumoral y el espesor medio de la CFNR preoperatorio.

Monteiro y cols en su serie de 2010⁷⁸ relacionan el tamaño con el defecto basal preoperatorio. Si bien inicialmente el tamaño tumoral se muestra como un factor predictor de recuperación visual, como en nuestra serie, en el análisis multivariante solamente el grado de atrofia óptica obtiene significación suficiente.

6 Nuevas líneas de estudio

Las constantes innovaciones técnicas van poniendo a nuestra disposición avances en la tomografía de coherencia óptica, como el ya mencionado swept-source OCT. Pronto se tendrán datos acerca de su uso y validación para la afectación compresiva del quiasma.

Otro de los puntos de estudio actual son las diferentes medidas que se pueden llevar a cabo en la retina. En nuestro análisis nos hemos centrado en la medida de espesor de la CFNR alrededor de la papila, pero existen ya estudios acerca de la medición del CFNR en la mácula⁵⁴. Dentro del área macular, además del espesor de la CFNR, se pueden realizar otras mediciones de espesor: la correspondiente a la capa de células ganglionares (GCL), lo que se conoce como GCL+ (suma de la GCL y la capa plexiforme interna) y la GCL++ (suma de GCL, capa plexiforme interna y CFNR macular). Se plantea que algunas de estas medidas tengan mayor capacidad de discriminación para ojos con AB¹³¹. Queda aún por demostrar si su capacidad pronóstica es superior a la de la medida de la CFNR peripapilar.

VI. CONCLUSIONES

Primera

La medición del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina preoperatoria, utilizando la tomografía de coherencia óptica, tiene capacidad para predecir la recuperación de la función visual tras la cirugía de resección de tumores que comprimen el quiasma.

Segunda

Las medidas del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante el escáner de coherencia óptica en el cuadrante nasal y en el sector H3, tienen valor predictivo para el descenso de la desviación media de la perimetría postoperatoria.

Tercera

La medida de espesor *global* de la capa de fibras nerviosas de la retina por medio de la tomografía de coherencia óptica, tiene capacidad para predecir el cambio de grupo de déficit de función visual tras la cirugía de descompresión del quiasma

Cuarta

Un valor preoperatorio de espesor de capa de fibras nerviosas de la retina en el sector H3 de 47 μ m, ofrece un punto de corte con una sensibilidad del 75,7% y una especificidad del 66,7% para la predicción de la mejoría de, al menos, un 10% de la desviación media de la perimetría.

Quinta

El diámetro craneocaudal tumoral se muestra como único predictor independiente de mejoría de la desviación media de la perimetría en el análisis multivariante

Sexta

Las medidas de latencia de la onda b y la amplitud de la onda a del Electroretinograma flash preoperatorio tienen valor predictivo de la mejoría de la desviación media de la perimetría.

Séptima

El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, medido por escáner de coherencia óptica a nivel global y en los cuadrantes superior, inferior y nasal desciende al final del seguimiento. La medida de espesor en el cuadrante temporal se mantiene estable.

Octava

La desviación media de la perimetría mejora de manera significativa al final del seguimiento, siendo la mejoría más marcada en los primeros tres meses tras la intervención

VII. ANEXO: CASOS CLÍNICOS ILUSTRATIVOS

CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO I

Paciente varón de 38 años, sin antecedentes de interés. Presenta clínica de pérdida visual progresiva de unos 20 meses de evolución, asociada a astenia intensa los últimos 2 meses. Manifiesta también pérdida de peso leve y ginecomastia no dolorosa a la exploración. Su análisis sanguíneo evidencia un panhipopituitarismo junto con cifras muy elevadas de prolactina (> 200 microgramo/litro).

Resonancia magnética preoperatoria:

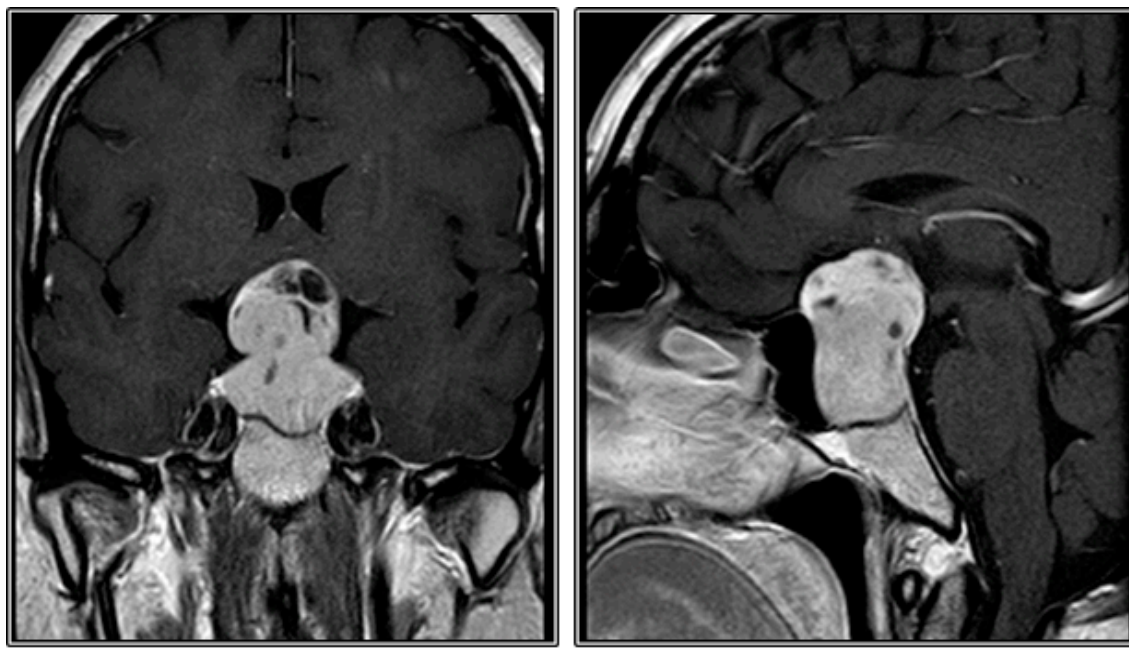


Figura 39. Imágenes coronal y sagital de RM preoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso. Se aprecia la presencia de una voluminosa tumoración que ocupa la totalidad de la silla turca, con remodelación de sus paredes y extensión supraselar. La lesión mide aproximadamente 37,3 x 33,6 x 26,3 mm en sus ejes craneocaudal, transversal y anteroposterior máximos respectivamente. Contacta con ambos sílfones carotídeos pero sin rodearlos, y no se observan extensión hacia senos cavernosos. Así mismo, ocasiona una importante deformidad de las porciones prequiasmáticas de los nervios ópticos y del quiasma óptico. Asimismo existe un importante deformidad sobre estructuras hipotálamicas. Presenta un realce intenso tras la administración de medio contraste, con alguna zona de aspecto necrótico o quístico en su interior.

Estudio oftalmológico preoperatorio:

- Perimetría automatizada Humphrey

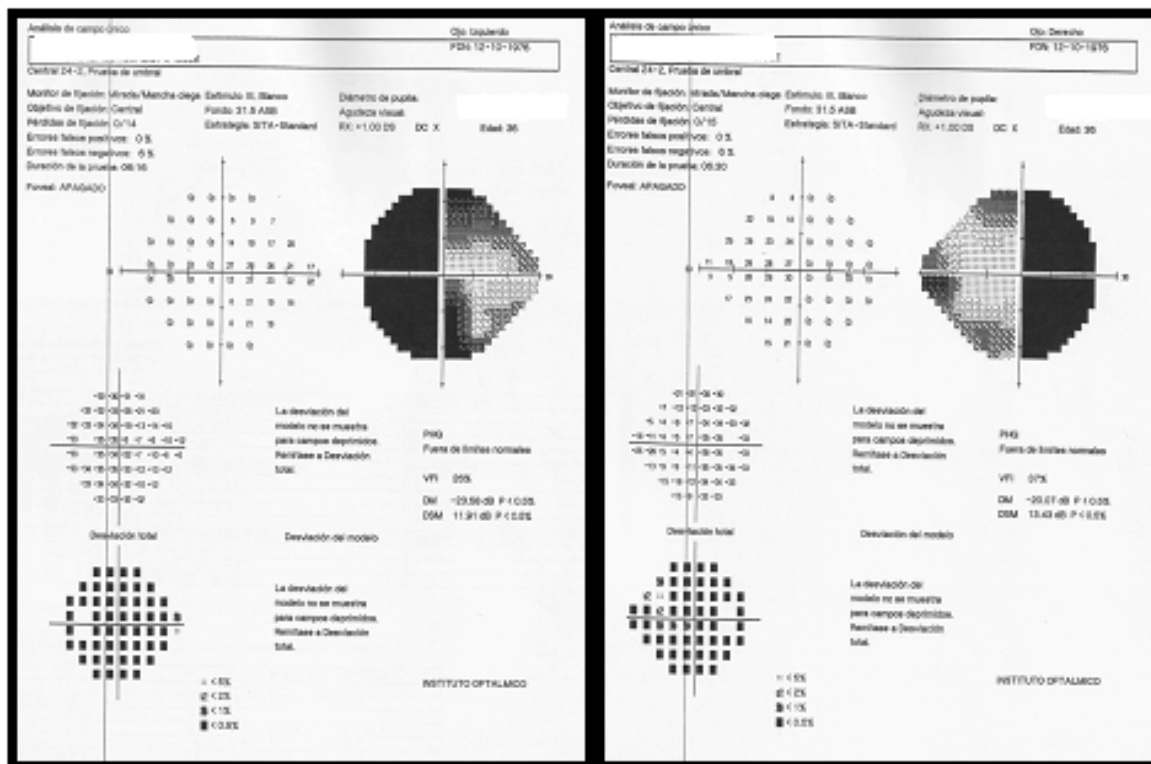


Figura 40. Perimetría automatizada Humphrey preoperatoria. El paciente presenta una afectación campimétrica grave, con pérdida de ambos hemis campos temporales y afectación notable de los nasales. DM iniciales de - 22,58 para OI y -20,07 para OD.

- OCT disco óptico

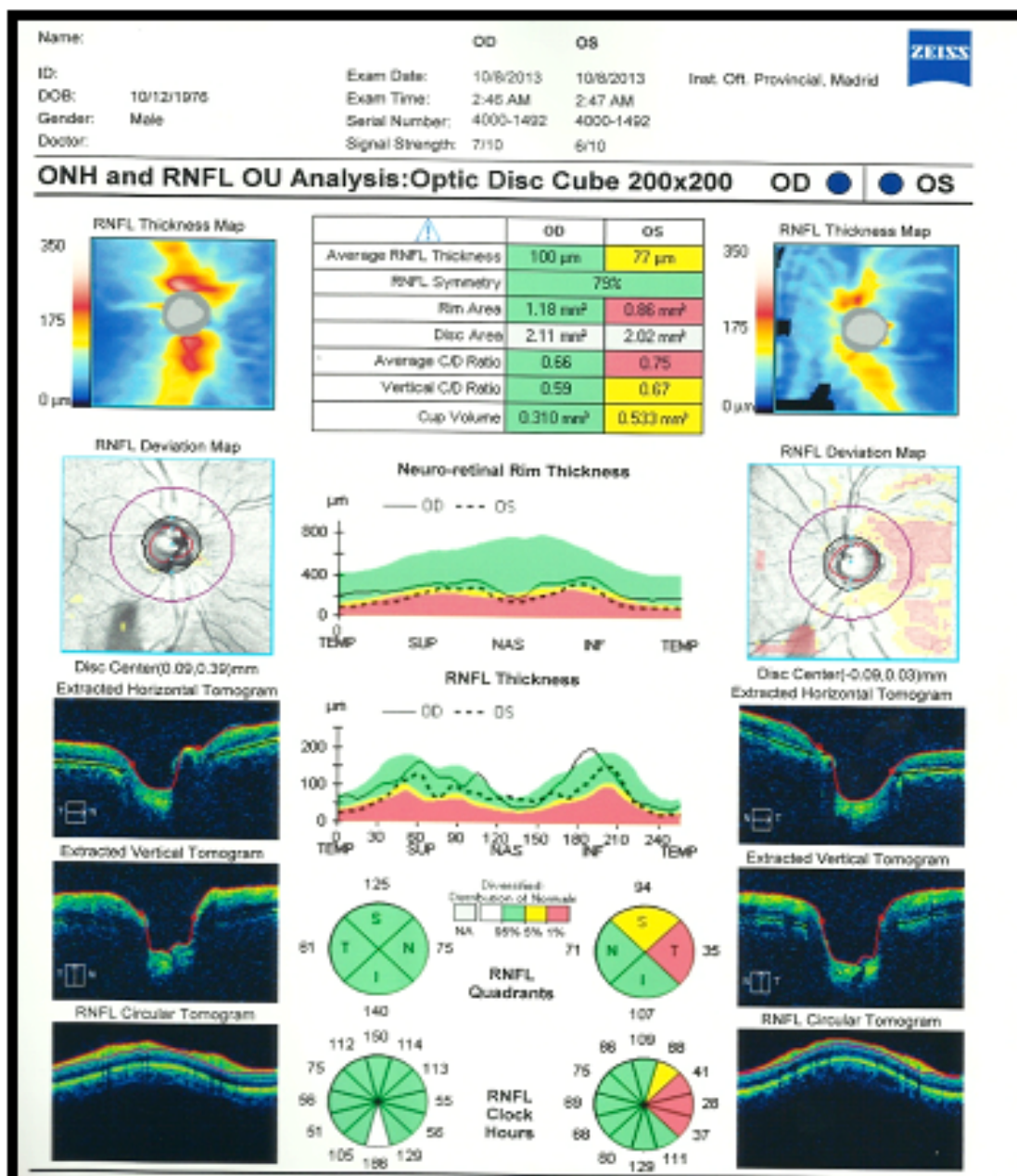


Figura 41. Hoja de resultados de OCT preoperatorio. Existe un adelgazamiento global de la CFNR en el OI. En dicho ojo los cuadrantes superior y temporal están significativamente adelgazados así como los sectores horarios H8 a H11. Para el OD se conserva tanto el espesor global como por cuadrantes y sectores horarios.

- Estudio neurofisiológico preoperatorio

Potenciales Evocados Visuales

Con patrón invertido de damero

Estímulo luminoso monocular.

O1

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	ms	ms	ms	μV	μV
Ojo derecho	76	105	148	3.6	5.9
Ojo izquierdo	68	113	166	2.5	3.5

Oz

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	ms	ms	ms	μV	μV
Ojo derecho	76	104	145	3.6	5.9
Ojo izquierdo	68	105	141	4.0	5.0

O2

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	ms	ms	ms	μV	μV
Ojo derecho	124	139	164	0.9	3.7
Ojo izquierdo	64	105	139	2.6	3.0

Electro-retinograma

Estímulo: Lumínico de campo completo alta intensidad. **Registro:** córnea- A1,A2.

Od

Luz	a	b	Ampl. a	Ampl. a-b
	mseg	mseg	μV	μV
Fotópico luz blanca	14	29	62.6	145.3

Os

Luz	a	b	Ampl. a	Ampl. a-b
	mseg	mseg	μV	μV
Fotópico luz blanca	14	29	37.9	139.6

Figura 42. Resultados de pruebas neurofisiológicas PEVO y ERG preoperatorias. En el estudio de PEV con estímulo de damero se observa una respuesta cortical P100 preservada en línea media, tanto con estímulo en OD como en OI. Retraso de la respuesta del ojo derecho con registro ipsilateral que podría justificarse por afectación de fibras temporales derechas. ERG sin alteraciones significativas.

Cirugía:

Se procede a la realización de un abordaje endoscópico ampliado con resección macroscópicamente completa de la lesión. El cierre se realiza con una técnica multicapa que incluye fascia lata y colgajo nasoseptal pediculado.

Estudio anatomopatológico:

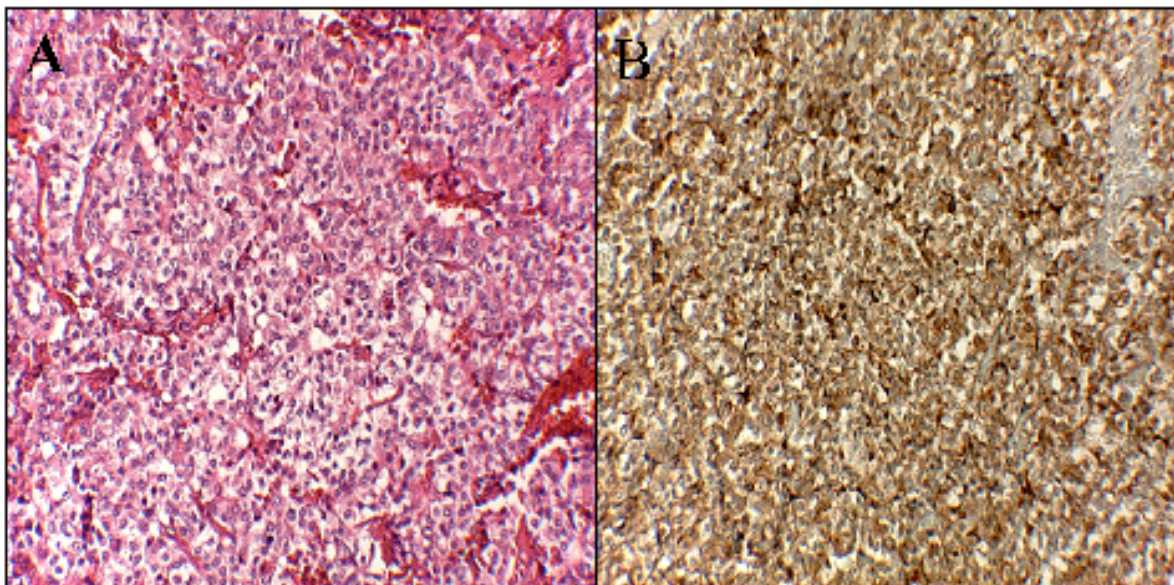


Figura 43. Imágenes histológicas de muestra obtenida en la cirugía del caso I. A Tinción de hematosilina-eosina. B Imagen de tinción inmunohistoquímica para prolactina

Se observa una neoplasia epitelial, con patrón trabecular complejo y rica trama vascular, arborizada entre islotes epiteliales. Las células muestran núcleos hipercrómicos de talla media, con cromatina granular y escasa pleomorfia. Los citoplasmas son de contorno mal definido, ocasionalmente vacuolados y otros de tinte levemente eosinófilo (fig. 36A). Estudio de inmunohistoquímica positivo para prolactina (fig. 36b). Actividad proliferativa inferior al 3%.

Resonancia magnética postoperatoria:

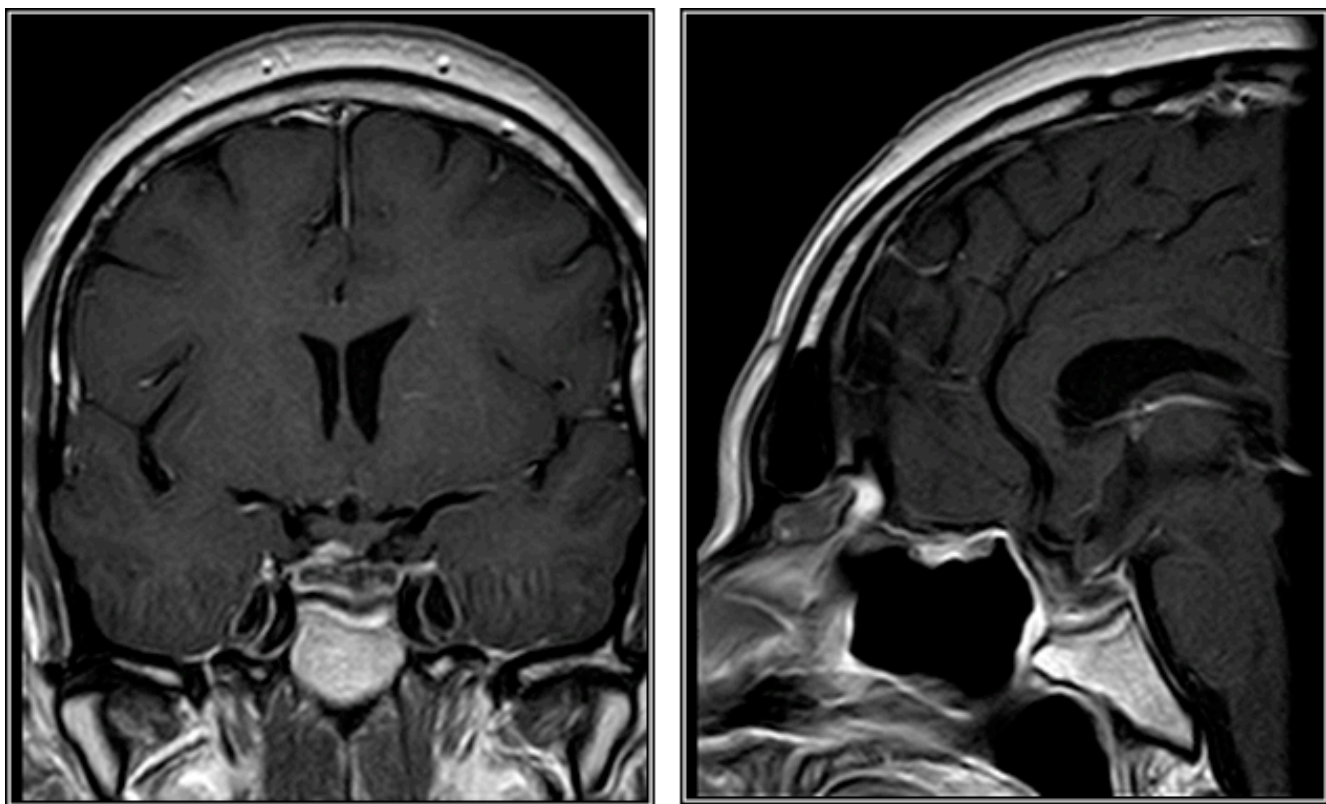


Figura 44. Imágenes coronal y sagital de RM postoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso. Cambios postquirúrgicos en región selar, sin clara evidencia de resto tumoral. Quiasma y nervios ópticos descomprimidos y en posición original.

Estudio oftalmológico postoperatorio a los 6 meses:

- Perimetría:

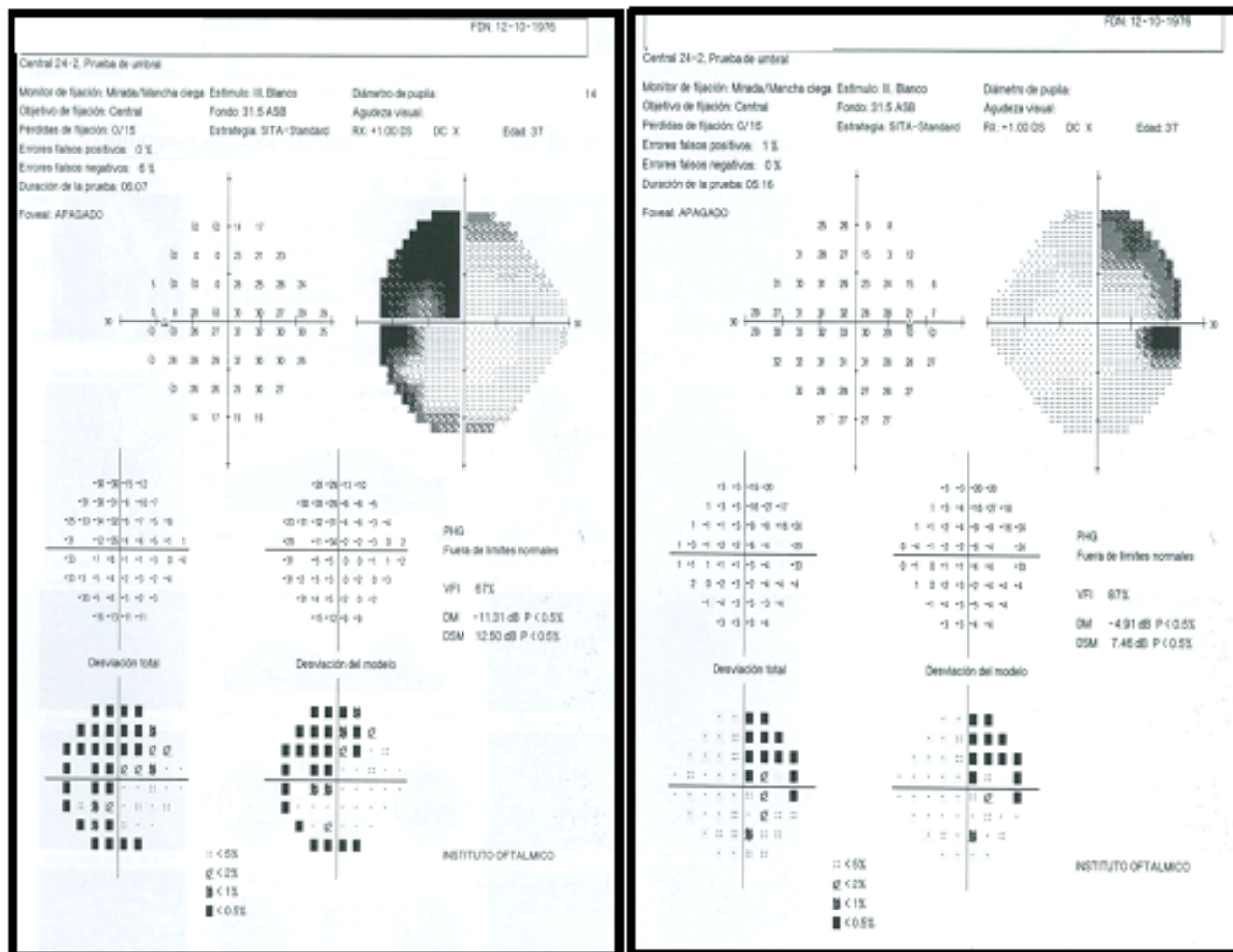


Figura 45. Perimetría automatizada Humphrey postoperatoria. Se aprecia una mejoría evidente de la campimetría, sobre todo a expensas de normalización de hemicampos nasales y mejoría parcial de temporales. Las DM son del -11,31 para OI y 4,91 para OD.

- OCT:

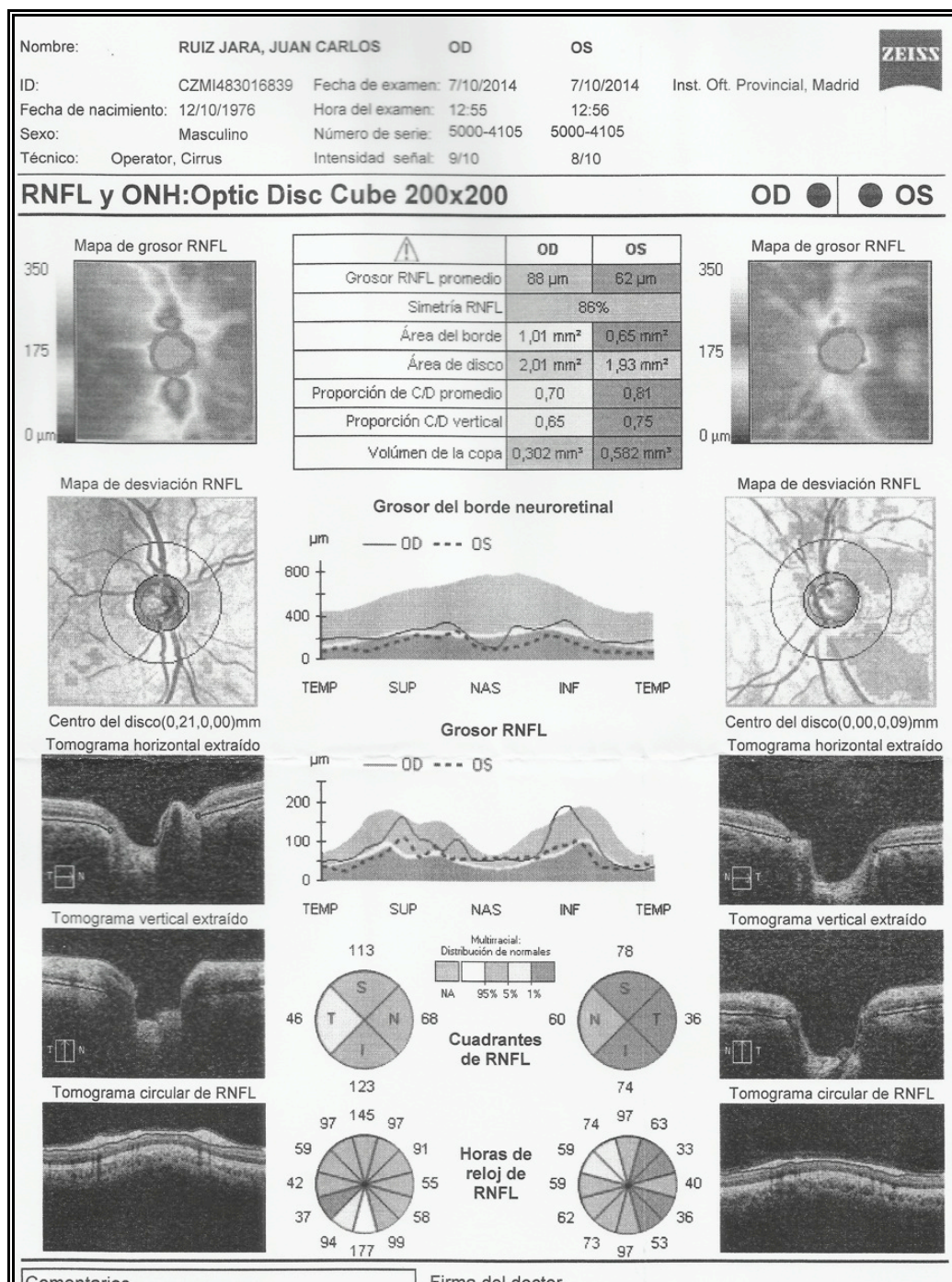


Figura 46. Hoja de resultados de OCT postoperatoria. Se comprueba un adelgazamiento de ambos espesores globales, manteniéndose el del OD en la normalidad. Se acompaña de adelgazamiento evidente de los cuadrantes y sectores para ambos ojos.

- Estudio neurofisiológico

Potenciales Evocados Visuales

Con patrón de damero alternante

Estímulo luminoso monocular.

Oz

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	<i>ms</i>	<i>ms</i>	<i>ms</i>	<i>μV</i>	<i>μV</i>
Ojo derecho	70	115	180	5.9	8.6
Ojo izquierdo	68	107	138	4.3	1.9

Electro-retinograma

Estímulo: Lumínico de campo completo alta intensidad. **Registro:** córnea-A1,A2.

od

Luz	a	b	Ampl. a	Ampl. a-b
	<i>mseg</i>	<i>mseg</i>	<i>μV</i>	<i>μV</i>
Fotópico luz blanca	16	30	34.6	72.0

os

Luz	a	b	Ampl. a	Ampl. a-b
	<i>mseg</i>	<i>mseg</i>	<i>μV</i>	<i>μV</i>
Fotópico luz blanca	17	31	33.6	69.1

Figura 47. Resultados de pruebas neurofisiológicas PEVO y ERG tras la cirugía. En el estudio PEV se aprecian valores de latencia de P100 y amplitudes dentro de límites normales bilateralmente. En el ERG fotópico baja ligeramente la amplitud de la onda b para ambos ojos.

CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO II

Paciente varón de 33, sin antecedentes de interés. Presenta clínica de cuatro días de evolución de cefalea intensa con vómitos asociados, así como sensación de visión borrosa desde entonces. El estudio hormonal muestra un descenso marcado y global de hormonas hipofisarias, con una cifra de prolactina normal.

Resonancia magnética preoperatoria:

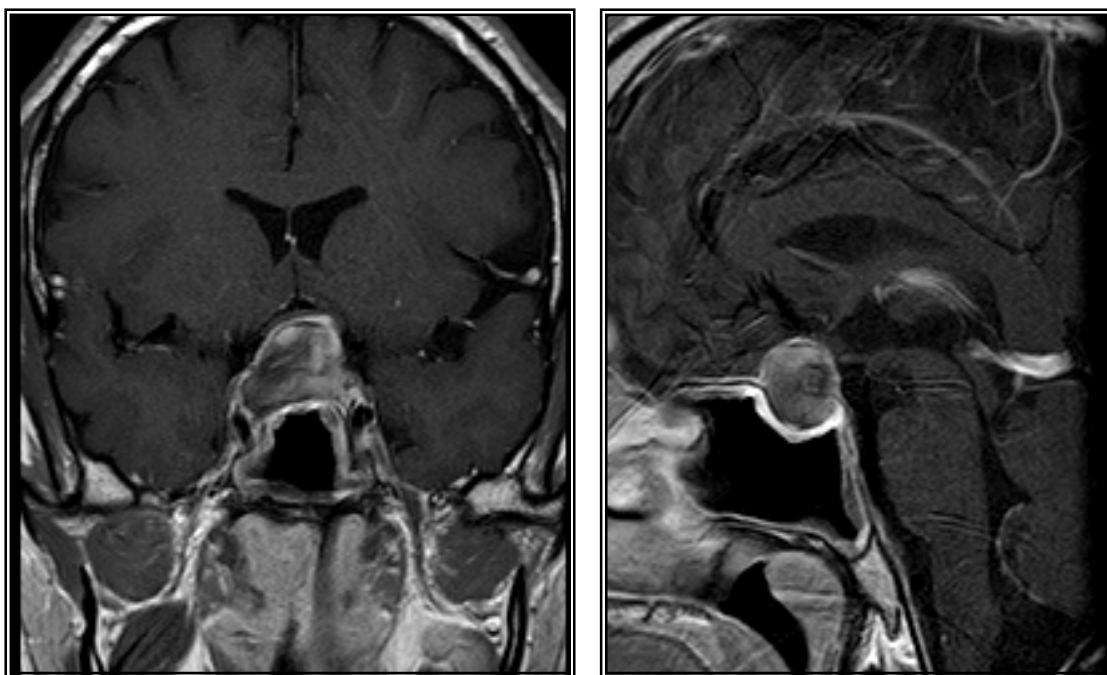


Figura 48. Imágenes coronal y sagital de RM preoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso. Se identifica una lesión intraselar que alcanza aproximadamente 18 x 17 x 24 mm en sus ejes craneocaudal, anteroposterior y transversal máximos respectivamente. Muestra una señal heterogénea con zonas de hiperintensidad en secuencias T1, con áreas isointensas en su interior, así como una hipointensidad heterogénea en secuencias T2, compatibles con sangrado intralesional. Debido al tamaño, la lesión presenta una extensión supraselar de tal forma que contacta y deforma el quiasma óptico. Asimismo, también se relaciona con ambos sifones carotídeos, a los que desplaza levemente pero sin rodearlos.

Estudio oftalmológico preoperatorio:

- Perimetría

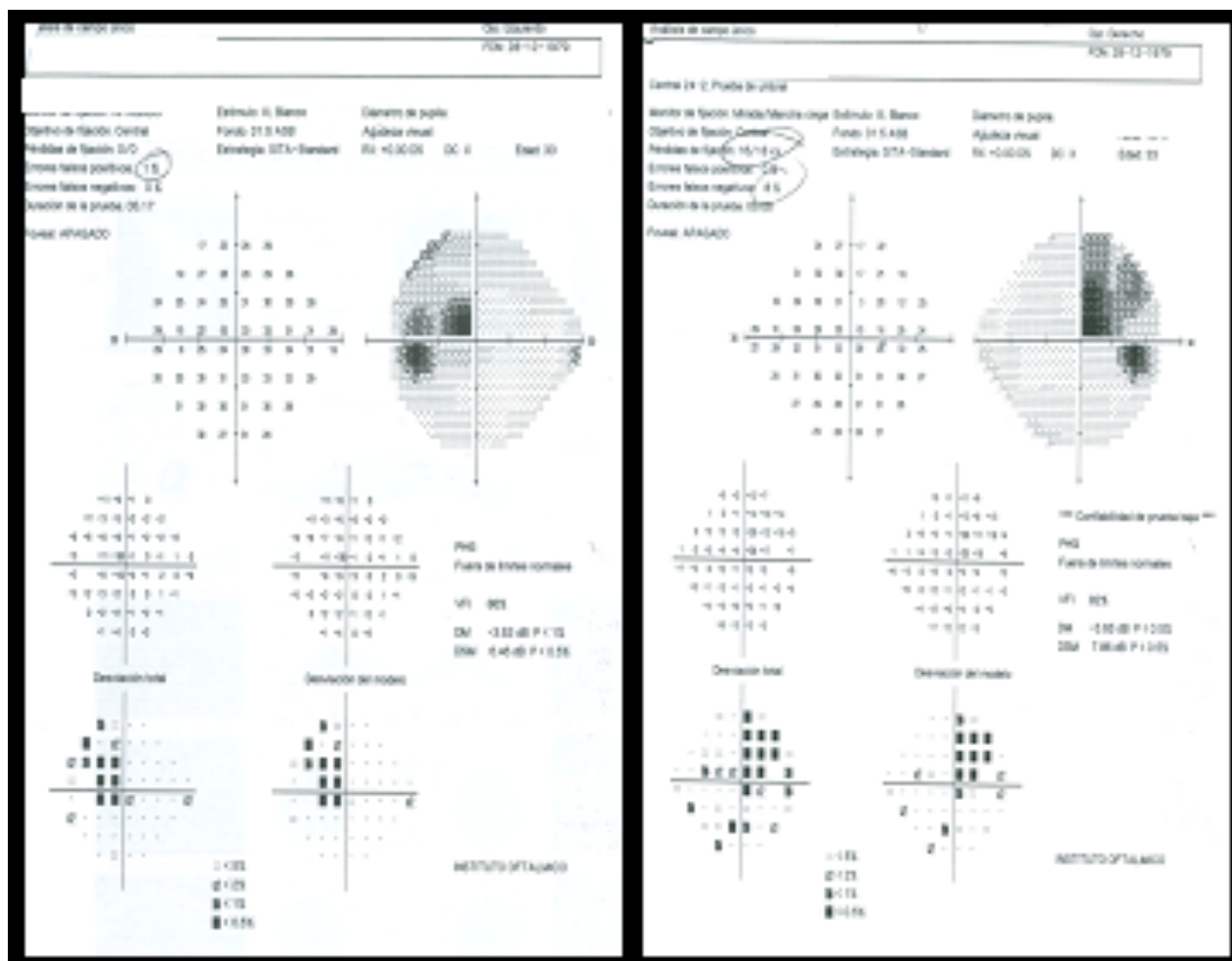


Figura 49. Perimetría automatizada Humphrey preoperatoria. Se aprecia un déficit campimétrico más llamativo en cuadrante superior de hemis campo temporal. DM de -5,65 OD y -3,53 OI

- OCT disco óptico

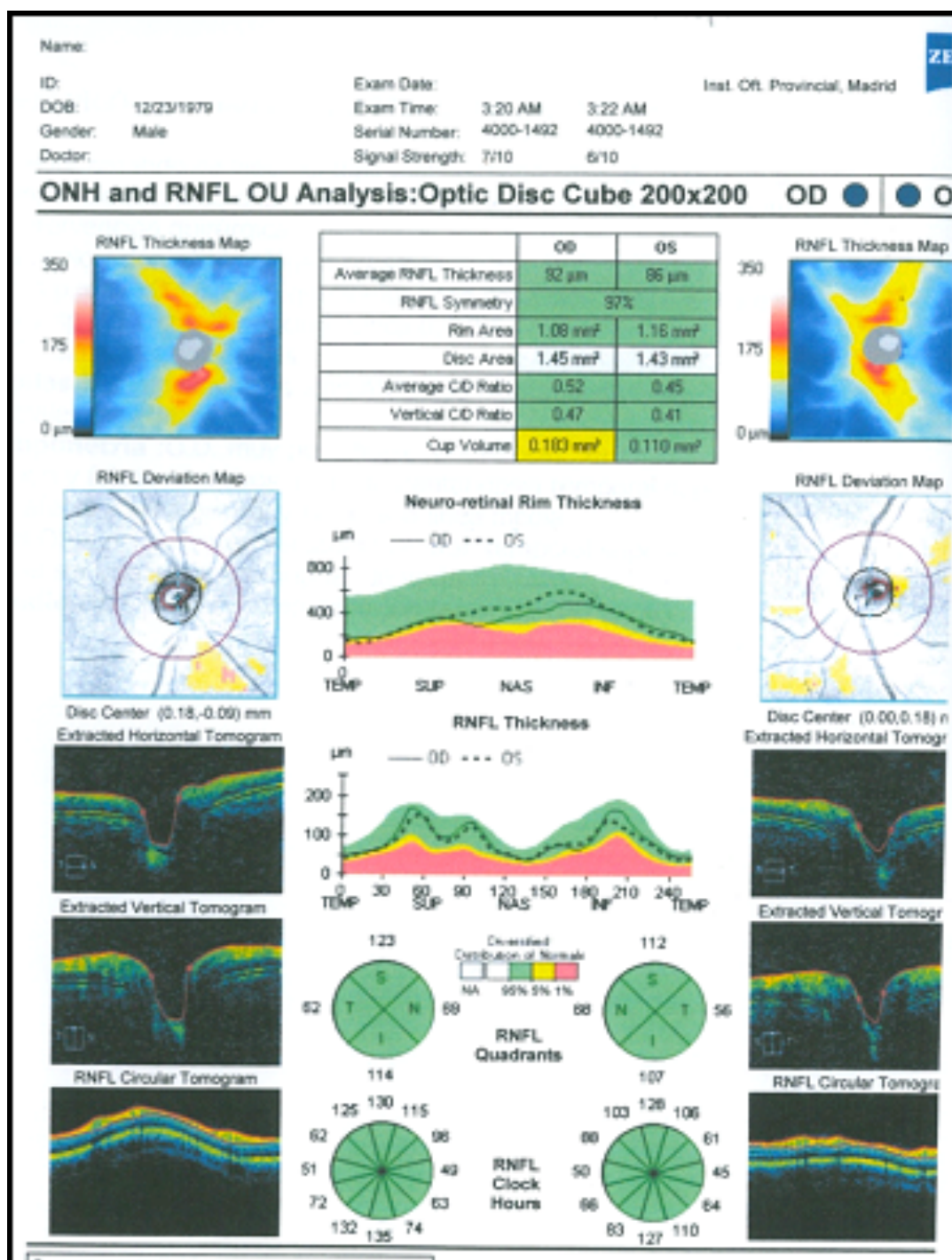


Figura 50. Hoja de resultados de OCT preoperatorio. Se comprueba una normalidad de espesores tanto global como por cuadrantes y sectores.

Cirugía:

Se procede a la realización de un abordaje endoscópico convencional con resección macroscópicamente completa de la lesión. El cierre se realiza con una técnica multicapa que incluye fascia lata y colgajo nasoseptal pediculado.

Estudio anatomopatológico:

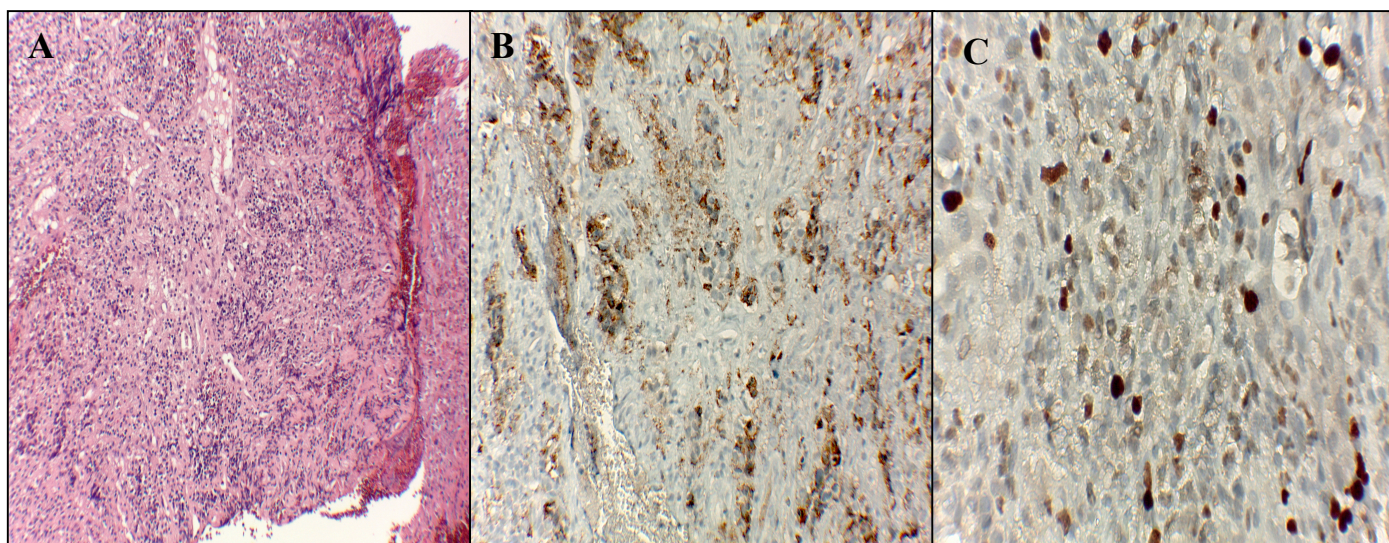


Figura 51. Imágenes histológicas de muestra obtenida en la cirugía del caso II. A tinción de hematoxilina-eosina. B tinción inmunohistoquímica para GH. C. Tinción Ki68

Lesión conformada por parénquima necrohemorrágico. Neoplasia de estirpe epitelial con áreas trabeculares amplias, celulares y con numerosos vasos. Las células muestran núcleos redondos, hiperocrómicos y homogéneos con citoplasmas eosinófilos de contorno bien delimitado (fig 44A). Positividad inmunohistoquímica para GH (fig 44B). Actividad proliferativa elevada, superando el 5% (fig 44C).

Resonancia magnética postoperatoria:

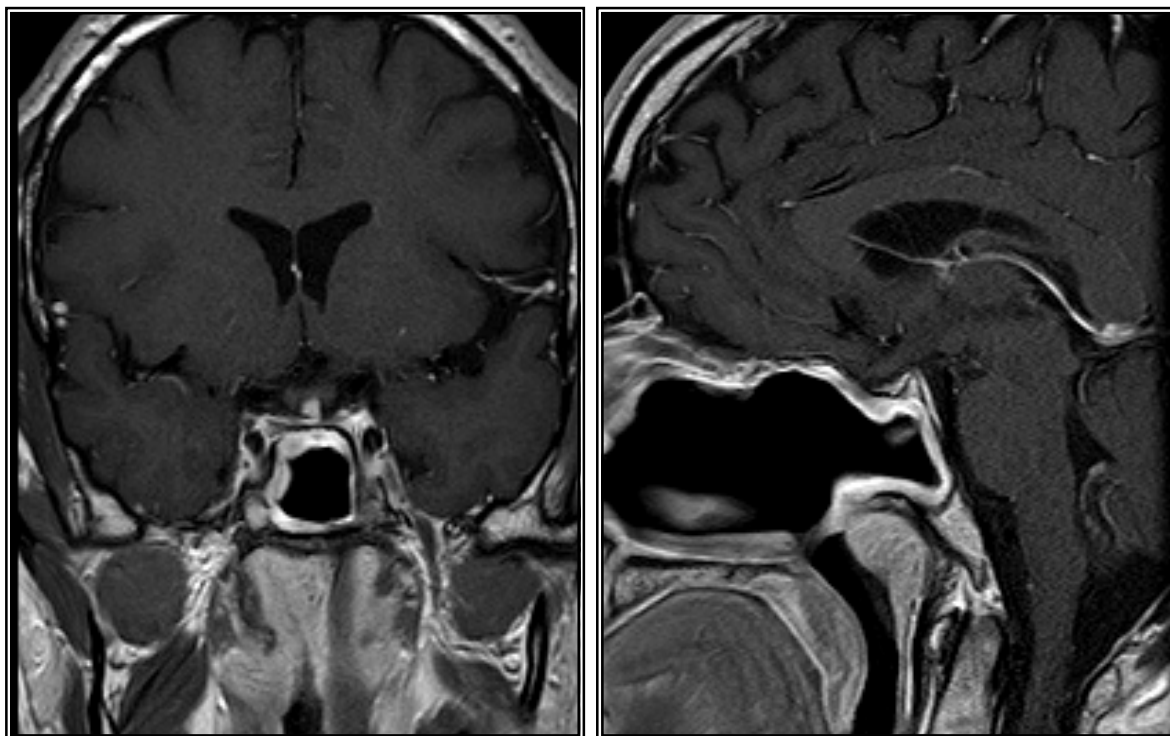


Figura 52. Imágenes coronal y sagital de RM postoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso. Cambios postquirúrgicos en relación con acceso transesfenoidal. Silla turca parcialmente vacía, pero sin identificarse restos tumorales

Estudio oftalmológico postoperatorio a los 12 meses:

- Perimetría:

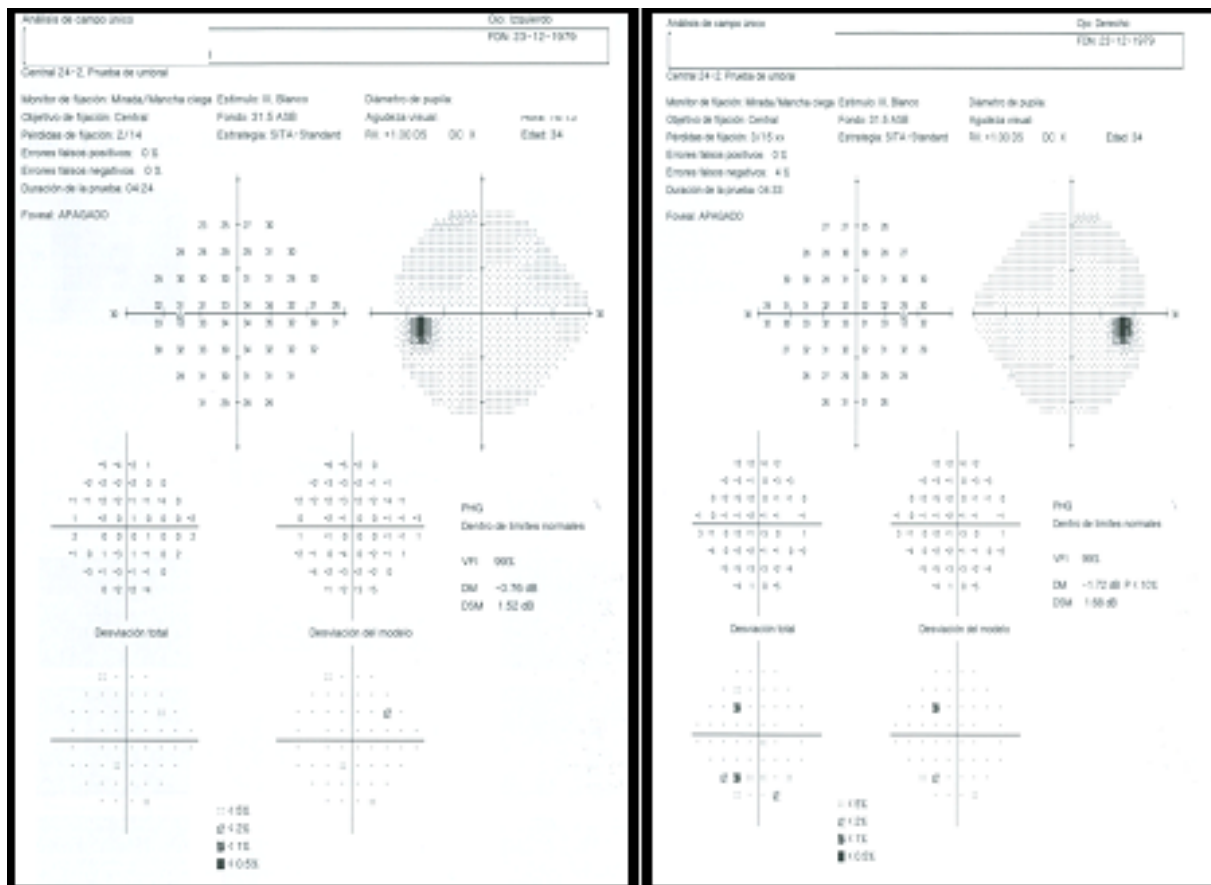


Figura 53. Perimetría automatizada Humphrey postoperatoria. Se aprecia una mejoría significativa con valores de DM dentro de lo normal: OI de 0,76 y OD de 1,72

- OCT:

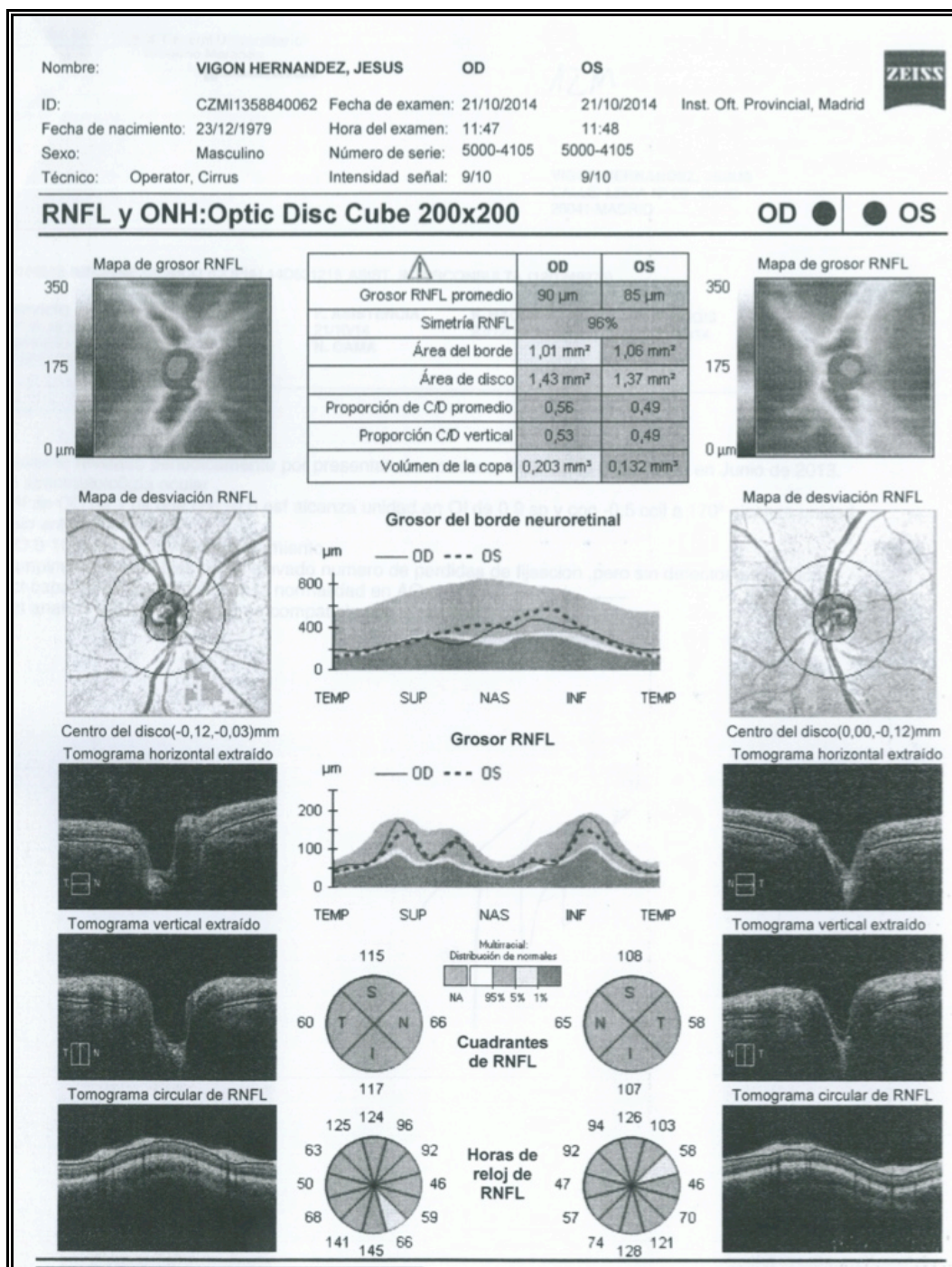


Figura 54. Hoja de resultados de OCT postoperatoria. No se aprecian cambios significativos en el espesor global ni por cuadrantes. Descenso en sectores H5 para el OD y H11 para el OI

CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO III

Paciente varón de 49, con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada. Acude a servicio de oftalmología por pérdida visual progresiva de aproximadamente año y medio de evolución. En la campimetría por confrontación era evidente una hemianopsia izquierda y, en el estudio analítico, un descenso global de hormonas hipofisarias, con cifras de prolactina normales.

Resonancia magnética preoperatoria:

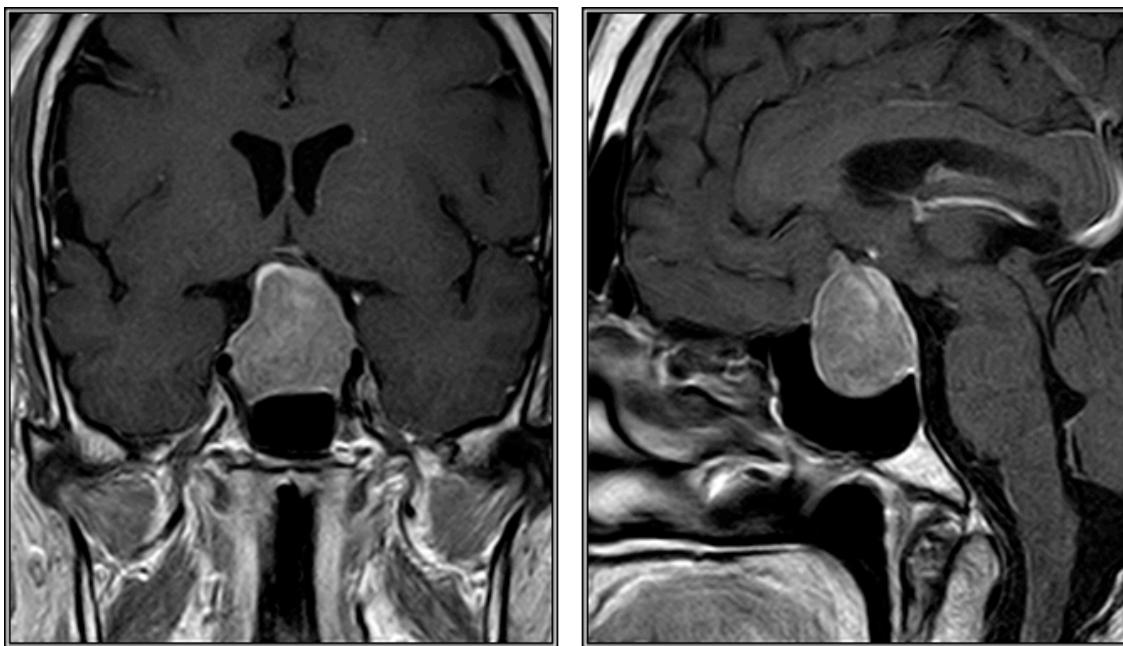


Figura 55. Imágenes coronal y sagital de RM preoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso. Voluminosa tumoración alojada en la silla turca con aproximadamente 24 x 24 x 30 mm en sus ejes craneocaudal, anteroposterior y transversal respectivamente. Muestra una señal levemente heterogénea, con tenue realce. En el margen craneal izquierdo muestra una pequeña lobulación, que está en íntima relación en su margen posterior con la arteria cerebral anterior. La lesión ocupa la cisterna supraselar, contacta con el quiasma óptico al que desplaza en sentido craneal, deforma y adelgaza. Impronta sobre el suelo del tercer ventrículo. Desplazamiento lateral de ambas carótidas internas, que tienen un calibre normal, con vacío de señal. No existe invasión de los senos cavernosos.

Estudio oftalmológico preoperatorio:

- Perimetría automatizada Humphrey

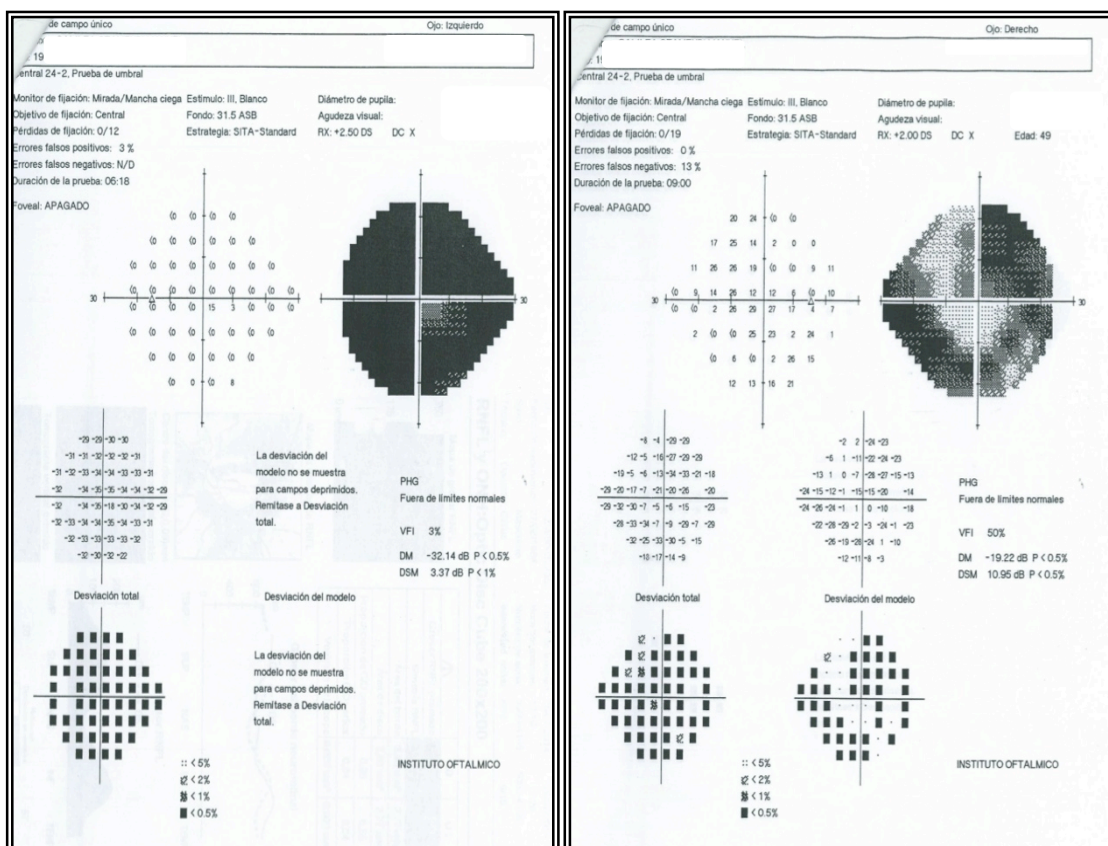


Figura 56. Perimetría automatizada Humphrey preoperatoria. Se aprecia una afectación muy grave en ambos ojos, pero en especial del izquierdo, con afectación de los cuatro cuadrantes. Los valores de DM son -32,14 OD y -19,22 en OD.

- OCT disco óptico

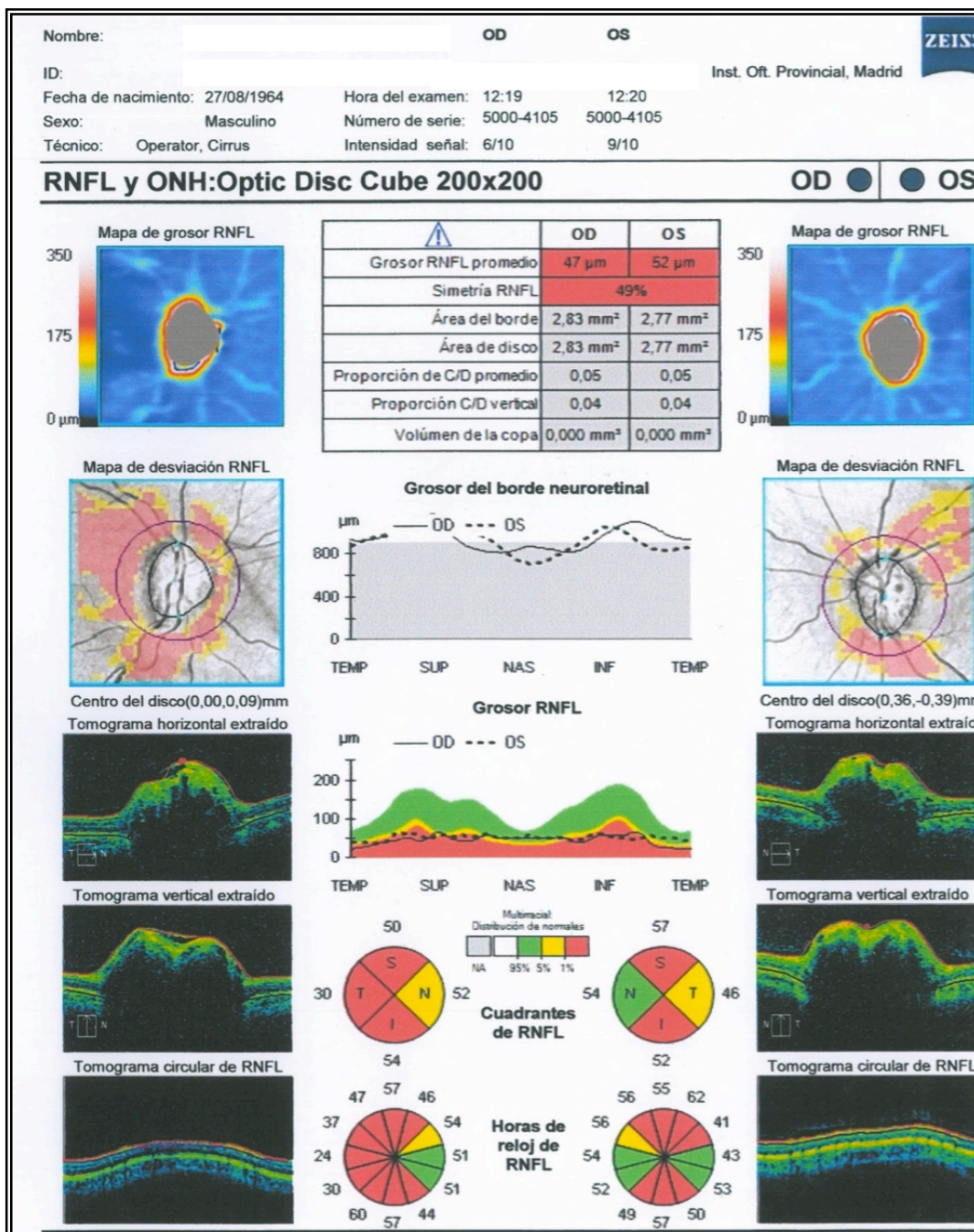


Figura 57. Hoja de resultados de OCT preoperatorio. Disminución grave del espesor medio para ambos ojos. En el ojo derecho, todos los cuadrantes se encuentran muy adelgazados, el nasal en menor proporción. Para el ojo izquierdo, el nasal conserva un grosor normal y el resto están adelgazados.

- Estudio Neurofisiológico

Potenciales Evocados Visuales

Con patrón de damero alternante
Estímulo luminoso monocular.

Oz

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	ms	ms	ms	μV	μV
Ojo derecho	76	124	181	18.1	29.8
Ojo izquierdo	114	144	213	3.8	6.9

Figura 58. Resultados de PEVO preoperatorio. Aumento bilateral de la latencia P100, que es significativamente mayor tras estímulo en OI. Además, la amplitud obtenida tras estímulo en OI es significativamente menor que tras estímulo de OD. Estos hallazgos sugieren la presencia de un defecto de la conducción a través de vías ópticas bilateral y asimétrico, siendo de mayor grado tras estímulo en OI.

Cirugía:

Se procede a la realización de un abordaje endoscópico convencional con resección macroscópicamente completa de la lesión. El cierre se realiza con una técnica multicapa que incluye fascia lata y colgajo nasoseptal pediculado.

Estudio anatomopatológico:

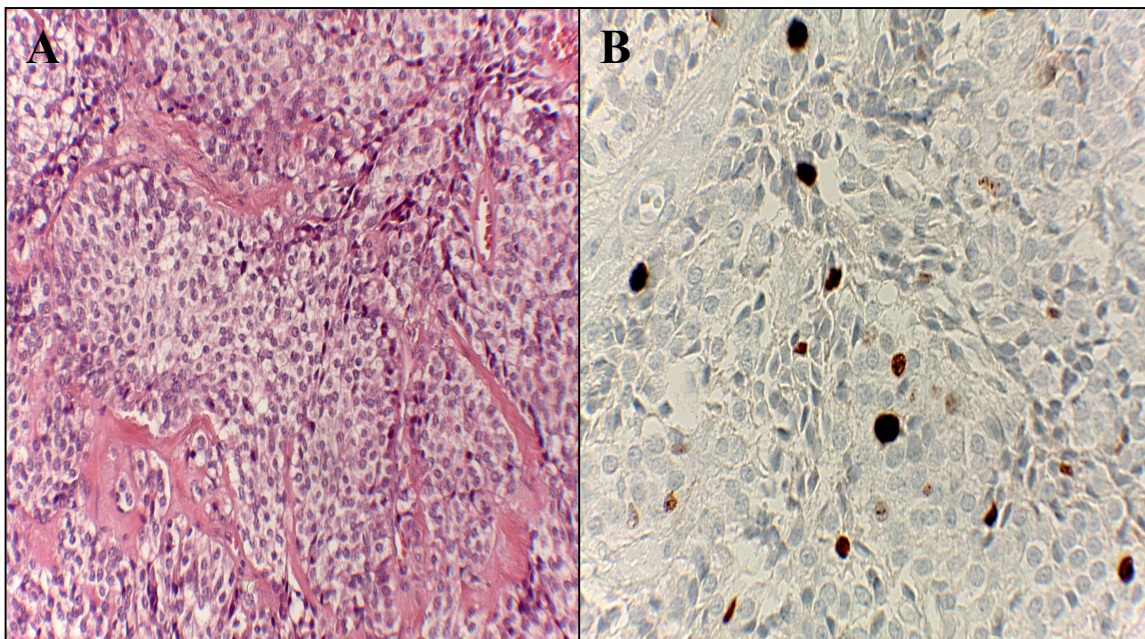


Figura 59. Imágenes histológicas de muestra obtenida en la cirugía del caso III. A Imagen histológica con tinción de hematosilina-eosina. B Imagen de tinción para Ki67.

Proliferación tumoral compuesta por lóbulos y nidos sólidos de células redondeadas y ovaladas, isomorfas con escasa atipia citológica y núcleo de cromatina punteada. Citoplasma amplio, anfófilo o claro (fig 52).

Resonancia magnética postoperatoria:

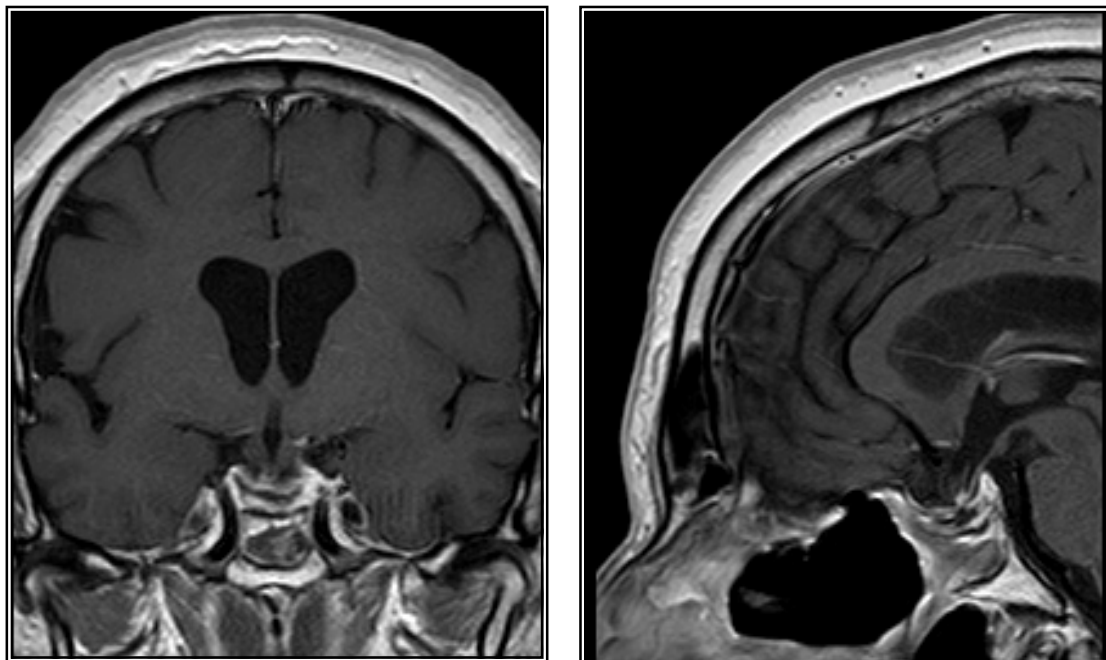


Figura 60. Imágenes coronal y sagital de RM postoperatoria, secuencias T1 con contraste intravenoso Cambios postquirúrgicos en relación con acceso transesfenoidal de silla turca, de tal manera, que se observa una ocupación parcial de la misma por tejido de aspecto fibrocicatricial. No se observan hallazgos que indiquen restos tumorales.

Estudio oftalmológico postoperatorio a los 12 meses:

- Perimetría:

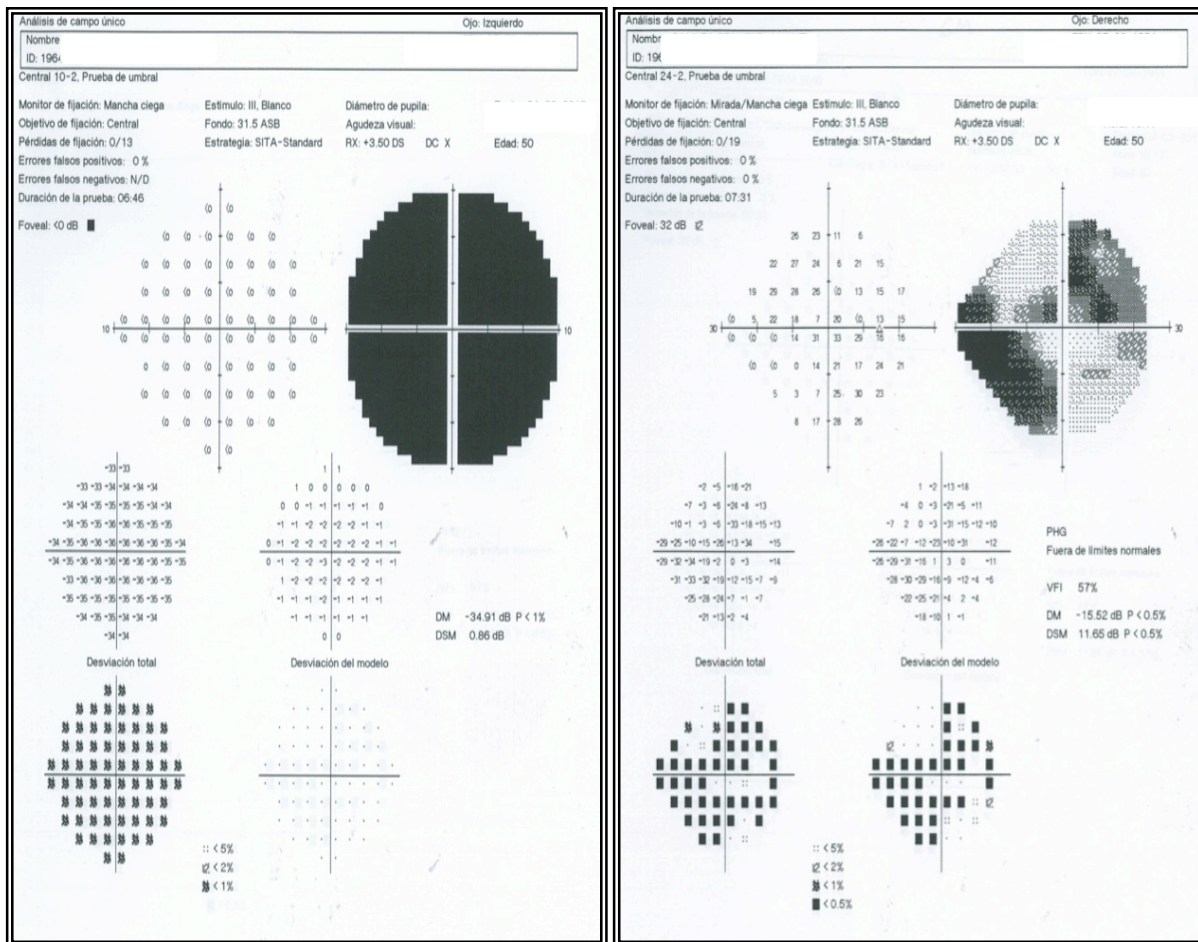
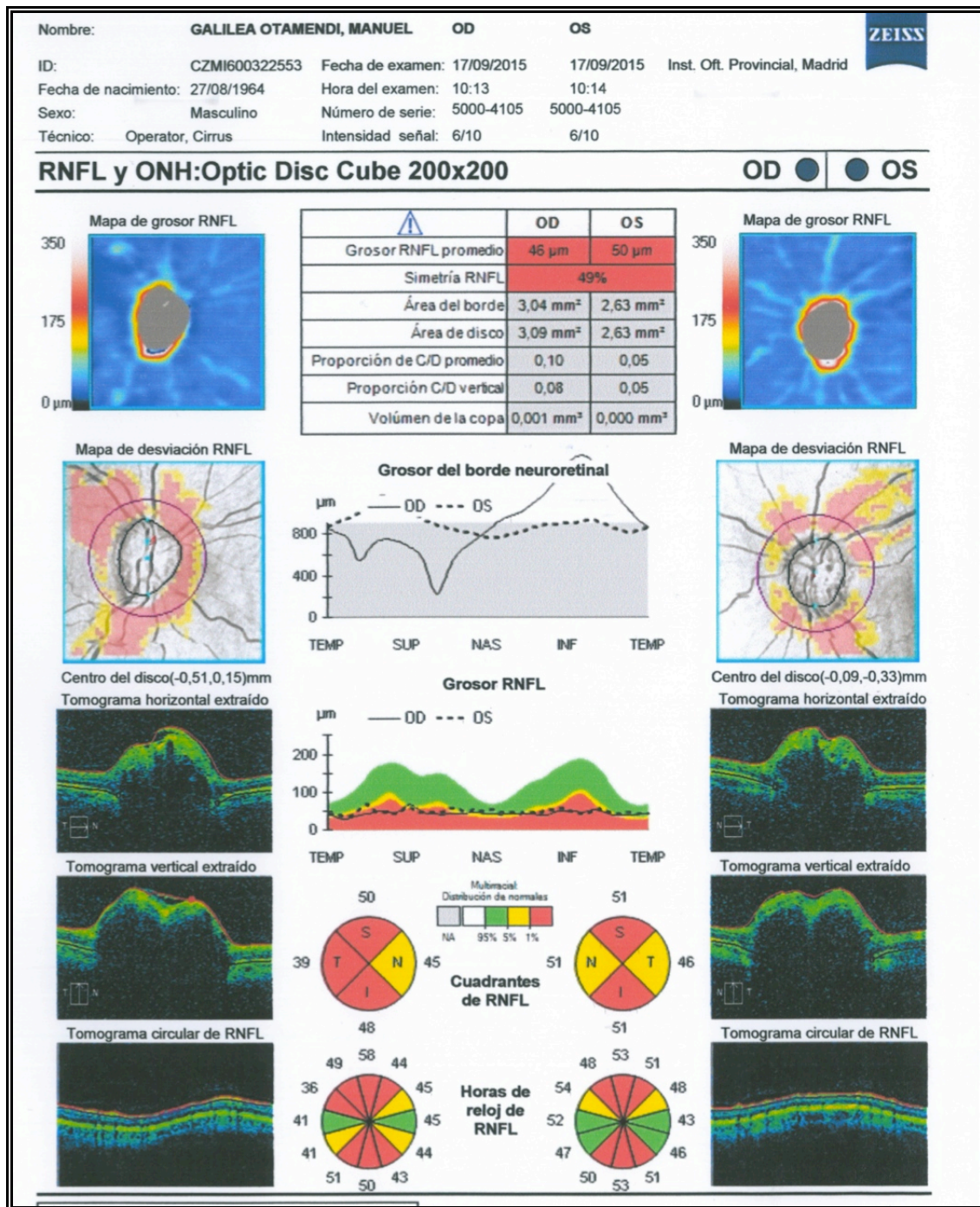


Figura 61. Perimetría automatizada Humphrey postoperatoria. Se aprecia una pérdida completa de la visión en el ojo izdo, si bien existe una mejoría en el ojo derecho. Las DM correspondientes son -34,91 y -15,52 respectivamente.

- OCT:



- Estudio Neurofisiológico

Potenciales Evocados Visuales
Con patrón de damero alternante
Estímulo luminoso monocular.

Oz

Estimulación	N75	P100	N145	Amp N75-P100	Amp N145-P100
	<i>ms</i>	<i>ms</i>	<i>ms</i>	<i>μV</i>	<i>μV</i>
Ojo derecho	73	115	163	17.5	29.8
Ojo izquierdo	---	---	---	---	---

Figura 63. Resultados de PEVO postoperatorio. Tras estímulo en ojo OD potenciales presentes con latencia P100 menor que en estudio previo, actualmente en límites normales. Valores de amplitud similares. Tras estímulo en OI, ausencia de potencial consistente en la actualidad.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3): 613-9.
2. Winn HR. Youmans Neurological Surgery: Saunders; 2004.
3. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery: Thieme; 2010.
4. Sautner D, Saeger W. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathology, research and practice* 1991; **187**(5): 632-6.
5. Lloyd RV KK, Young WF, Farrell WE, Asa SL, Trouillas J, Kontogeorgos G, Sano T. Pituitary Tumours: Introduction Lyon: IARC Press; 2004.
6. WHO. Tumours of the pituitary gland. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs; 2004.
7. Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture. *Journal of neurosurgery* 1984; **61**(5): 814-33.
8. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Advances in neurology* 1976; **15**: 261-73.
9. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993; **33**(4): 610-7; discussion 7-8.
10. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Jr., Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery* 2001; **95**(6): 1083-96.
11. Liu JK, Cohen-Gadol AA, Laws ER, Jr., Cole CD, Kan P, Couldwell WT. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery* 2005; **103**(6): 1096-104.
12. P M. Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale, des extrémités supérieures, inférieures, et cephalique. *Rev Med* 1886; (6): 297-333.
13. Caton R P. Notes of a case of acromegaly treated by operation. . *BMJ* 1893; **2**: 1421-3.
14. V H. On the technique of operations on the central nervous system. *BMJ*; **2**: 411-23.
15. H S. Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien Klin Wschr* 1907; **20**: 621-4.

16. T K. Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heil- ung. . *Dtsch Z Chir* 1909; **100**(13-37).
17. O H. Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases. . *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1910; **55**: 772-4.
18. AE H. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis. With the report of two cases operated on by an oro-nasal method. 10:494–502, 1910. *Surg Gynecol Obstet* 1910; **10**: 494-502.
19. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER, Jr. Cushing's first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. *Journal of neurosurgery* 2005; **103**(3): 570-4.
20. Patel SK, Husain Q, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Norman Dott, Gerard Guiot, and Jules Hardy: key players in the resurrection and preservation of transsphenoidal surgery. *Neurosurgical focus* 2012; **33**(2): E6.
21. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Jr., et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; **339**: b3016.
22. Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups. *Neuro-oncology* 2001; **3**(3): 152-8.
23. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology* 2013; **15 Suppl 2**: ii1-56.
24. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-oncology* 2014; **16 Suppl 4**: iv1-63.
25. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006; **91**(12): 4769-75.
26. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology* 2010; **72**(3): 377-82.

27. R CG. Tumores hipofisarios no funcionantes: actualización 2012. *Endocrinología y Nutrición* 2012; **61**(3): 160-70.
28. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of neurosurgery* 2006; **104**(6): 884-91.
29. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Modder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas - results of a prospective study. *Clinical endocrinology* 1999; **51**(1): 109-13.
30. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurgical focus* 2011; **31**(6): E18.
31. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med* 1995; **155**(2): 181-3.
32. Igarashi T, Saeki N, Yamaura A. Long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors. -- their natural history and surgical indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; **39**(8): 592-8; discussion 8-9.
33. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery* 1998; **43**(6): 1344-8; discussion 8-50.
34. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; **96**(4): 905-12.
35. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clinical endocrinology* 2007; **67**(6): 938-43.
36. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23**(5): 667-75.
37. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1990; **263**(20): 2772-6.

38. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2007; **156**(2): 217-24.
39. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Annales d'endocrinologie* 2015; **76**(3): 191-200.
40. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; **96**(4): 894-904.
41. Oddone F CM. Anatomía normal de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina. In: Iester M G-HD, Lemij H. , ed. *Análisis de la Cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas*; 2005: 15-7.
42. Allingham RR DK, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G, Shields MB. Shields' Textbook of Glaucoma. Fifth Edition ed. Philadelphia, PA 19106, EEUU; 2005.
43. Sing NM, Anderson SF, Townsend JC. The normal optic nerve head. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 2000; **77**(6): 293-301.
44. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1988; **29**(7): 1151-8.
45. Elkington SG. Pituitary adenoma. Preoperative symptomatology in a series of 260 patients. *The British journal of ophthalmology* 1968; **52**(4): 322-8.
46. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye* 1997; **11 (Pt 6)**: 924-34.
47. Laws ER, Jr., Trautmann JC, Hollenhorst RW, Jr. Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. Visual results in 62 patients. *Journal of neurosurgery* 1977; **46**(6): 717-22.
48. Hoyt WF. Fundoscopic changes in the retinal nerve-fibre layer in chronic and acute optic neuropathies. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1976; **96**(3): 368-71.
49. Unsold R, Hoyt WF. Band atrophy of the optic nerve. The histology of temporal hemianopsia. *Archives of ophthalmology* 1980; **98**(9): 1637-8.
50. McDonald WI. The symptomatology of tumours of the anterior visual pathways. *Can J Neurol Sci* 1982; **9**(4): 381-90.

51. Clifford-Jones RE, Landon DN, McDonald WI. Remyelination during optic nerve compression. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1980; **100**(Pt 2): 274-5.
52. Kerrison JB, Lynn MJ, Baer CA, Newman SA, Biousse V, Newman NJ. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *American journal of ophthalmology* 2000; **130**(6): 813-20.
53. Moon CH, Hwang SC, Ohn YH, Park TK. The time course of visual field recovery and changes of retinal ganglion cells after optic chiasmal decompression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; **52**(11): 7966-73.
54. Danesh-Meyer HV, Wong A, Papchenko T, et al. Optical coherence tomography predicts visual outcome for pituitary tumors. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2015; **22**(7): 1098-104.
55. Feinsod M, Selhorst JB, Hoyt WF, Wilson CB. Monitoring optic nerve function during craniotomy. *Journal of neurosurgery* 1976; **44**(1): 29-31.
56. Wilson WB, Kirsch WM, Neville H, Stears J, Feinsod M, Lehman RA. Monitoring of visual function during parasellar surgery. *Surg Neurol* 1976; **5**(6): 323-9.
57. Tamada K, Machida S, Yokoyama D, Kurosaka D. Photopic negative response of full-field and focal macular electroretinograms in patients with optic nerve atrophy. *Japanese journal of ophthalmology* 2009; **53**(6): 608-14.
58. Jakobsson KE, Petruson B, Lindblom B. Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression. Quantitative pre- and postoperative observations. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2002; **80**(5): 512-6.
59. Lennerstrand G. Visual recovery after treatment for pituitary adenoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; **61**(6): 1104-17.
61. Marcus M, Vitale S, Calvert PC, Miller NR. Visual parameters in patients with pituitary adenoma before and after transsphenoidal surgery. *Aust N Z J Ophthalmol* 1991; **19**(2): 111-8.
62. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005; **76**(3): 415-9.

63. Danesh-Meyer HV, Papchenko T, Savino PJ, Law A, Evans J, Gamble GD. In vivo retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after surgery for parachiasmal tumors. *Investigative ophthalmology & visual science* 2008; **49**(5): 1879-85.
64. Berkelaar M, Clarke DB, Wang YC, Bray GM, Aguayo AJ. Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats. *J Neurosci* 1994; **14**(7): 4368-74.
65. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Foroozan R, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer and visual field sensitivity as measured by optical coherence tomography in chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2006; **47**(11): 4827-35.
66. Anderson D, Faber P, Marcovitz S, Hardy J, Lorenzetti D. Pituitary tumors and the ophthalmologist. *Ophthalmology* 1983; **90**(11): 1265-70.
67. Ogra S, Nichols AD, Stylli S, Kaye AH, Savino PJ, Danesh-Meyer HV. Visual acuity and pattern of visual field loss at presentation in pituitary adenoma. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2014; **21**(5): 735-40.
68. McCoul ED, Bedrosian JC, Akselrod O, Anand VK, Schwartz TH. Preservation of multidimensional quality of life after endoscopic pituitary adenoma resection. *Journal of neurosurgery* 2015; **123**(3): 813-20.
69. Karppinen A, Ritvonen E, Roine R, et al. Health-related quality of life in patients treated for non-functioning pituitary adenomas during the years 2000-2010. *Clinical endocrinology* 2015.
70. Tanemura E, Nagatani T, Aimi Y, Kishida Y, Takeuchi K, Wakabayashi T. Quality of life in nonfunctioning pituitary macroadenoma patients before and after surgical treatment. *Acta neurochirurgica* 2012; **154**(10): 1895-902.
71. Okamoto Y, Okamoto F, Hiraoka T, Yamada S, Oshika T. Vision-related quality of life in patients with pituitary adenoma. *American journal of ophthalmology* 2008; **146**(2): 318-22.
72. Powell M. Recovery of vision following transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *British journal of neurosurgery* 1995; **9**(3): 367-73.

73. Svien HJ, Love JG, Kennedy WC, Colby MY, Jr., Kearns TP. Status of Vision Following Surgical Treatment for Pituitary Chromophobe Adenoma. *Journal of neurosurgery* 1965; **22**: 47-52.
74. Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *Journal of neurosurgery* 1983; **59**(3): 395-401.
75. Findlay G, McFadzean RM, Teasdale G. Recovery of vision following treatment of pituitary tumours; application of a new system of assessment to patients treated by transsphenoidal operation. *Acta neurochirurgica* 1983; **68**(3-4): 175-86.
76. Cohen AR, Cooper PR, Kupersmith MJ, Flamm ES, Ransohoff J. Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1985; **17**(3): 446-52.
77. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. *Ophthalmology* 1993; **100**(12): 1800-7.
78. Monteiro ML, Zambon BK, Cunha LP. Predictive factors for the development of visual loss in patients with pituitary macroadenomas and for visual recovery after optic pathway decompression. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2010; **45**(4): 404-8.
79. Monsalve B. Relación estructura--función en el glaucoma. Comparación de los perímetros Humphrey y Octopus con la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Cirrus. Madrid: FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA; 2013.
80. Munoz Negrete FJ, Rebolleda G. [Automated perimetry and neuro-ophthalmology. Topographic correlation]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2002; **77**(8): 413-28.
81. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; **254**(5035): 1178-81.
82. Manual de Usuario Cirrus HD-OCT modelo 4000.
83. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2009; **147**(3): 467-72.

84. Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, Cofini V, Pellegrini G, Giannotti B. Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. *Retina* 2011; **31**(4): 707-16.
85. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009; **116**(7): 1271-7.
86. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *American journal of ophthalmology* 2010; **149**(1): 18-31.
87. Srivannaboon S, Chirapapaisan C, Chonpimai P, Locket S. Clinical comparison of a new swept-source optical coherence tomography-based optical biometer and a time-domain optical coherence tomography-based optical biometer. *Journal of cataract and refractive surgery* 2015; **41**(10): 2224-32.
88. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; **110**(1): 190-5.
89. Hoffmann EM, Bowd C, Medeiros FA, et al. Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography. *Ophthalmology* 2005; **112**(12): 2149-56.
90. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2000; **118**(1): 22-6.
91. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chrysafis C, Thiel M, Kampik A. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians* 2006; **26**(1): 13-8.
92. Suh MH, Yoo BW, Park KH, Kim H, Kim HC. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography RNFL map for glaucomatous and fellow normal eyes in unilateral glaucoma. *Journal of glaucoma* 2015; **24**(3): 238-44.
93. Hougaard JL, Kessel L, Sander B, Kyvik KO, Sorensen TI, Larsen M. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as

measured by optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; **44**(7): 3011-6.

94. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2006; **244**(12): 1607-14.

95. Chen TC, Cense B, Miller JW, et al. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *American journal of ophthalmology* 2006; **141**(6): 1165-8.

96. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2009; **107**: 254-81.

97. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008; **115**(4): 661-6 e4.

98. Leung CK, Yung WH, Ng AC, Woo J, Tsang MK, Tse KK. Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Journal of glaucoma* 2004; **13**(6): 479-85.

99. Sanchez-Galeana CA, Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2004; **111**(10): 1866-72.

100. Bertuzzi F, Suzani M, Tagliabue E, et al. Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis. *Ophthalmology* 2010; **117**(6): 1256-64 e1.

101. Miki A, Endo T, Morimoto T, Matsushita K, Fujikado T, Nishida K. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses measured with spectral-domain optical coherence tomography in eyes with no light perception due to nonglaucomatous optic neuropathy. *Japanese journal of ophthalmology* 2015; **59**(4): 230-5.

102. Heidary G, Rizzo JF, 3rd. Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. *Seminars in ophthalmology* 2010; **25**(5-6): 198-205.
103. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, Kartner FX, Schuman JS, Fujimoto JG. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nature medicine* 2001; **7**(4): 502-7.
104. Niessen AG, Van Den Berg TJ, Langerhorst CT, Greve EL. Retinal nerve fiber layer assessment by scanning laser polarimetry and standardized photography. *American journal of ophthalmology* 1996; **121**(5): 484-93.
105. Mikelberg FS, Yidegiligne HM. Axonal loss in band atrophy of the optic nerve in craniopharyngioma: a quantitative analysis. *Canadian journal of ophthalmology / Journal canadien d'ophtalmologie* 1993; **28**(2): 69-71.
106. Monteiro ML, Medeiros FA, Ostroski MR. Quantitative analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve using scanning laser polarimetry. *The British journal of ophthalmology* 2003; **87**(1): 32-7.
107. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve. *The British journal of ophthalmology* 2004; **88**(7): 896-9.
108. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic nerve. *American journal of ophthalmology* 2007; **143**(5): 896-9.
109. Kanamori A, Nakamura M, Matsui N, et al. Optical coherence tomography detects characteristic retinal nerve fiber layer thickness corresponding to band atrophy of the optic discs. *Ophthalmology* 2004; **111**(12): 2278-83.
110. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000; **107**(10): 1809-15.
111. American Clinical Neurophysiology S. Guideline 9B: guidelines on visual evoked potentials. *American journal of electroneurodiagnostic technology* 2006; **46**(3): 254-74.
112. Iragui-Madoz MI. [Electrophysiological tests in the assessment of visual disorders]. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2009; **32 Suppl 3**: 93-103.

113. Maffei L, Fiorentini A, Bisti S, Hollander H. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Experimental brain research* 1985; **59**(2): 423-5.
114. Harrison JM, O'Connor PS, Young RS, Kincaid M, Bentley R. The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve. *Investigative ophthalmology & visual science* 1987; **28**(3): 492-9.
115. Bach M, Sulimma F, Gerling J. Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 1997; **94**(3): 253-63.
116. Hood DC, Xu L, Thienprasiddhi P, et al. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Investigative ophthalmology & visual science* 2005; **46**(7): 2411-8.
117. Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern electroretinograms for the detection of neural loss in patients with permanent temporal visual field defect from chiasmal compression. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 2008; **117**(3): 223-32.
118. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. Visual prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression. *The British journal of ophthalmology* 2000; **84**(9): 1024-6.
119. Monteiro ML, Cunha LP, Costa-Cunha LV, Maia OO, Jr., Oyamada MK. Relationship between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and automated perimetry in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; **50**(8): 3535-41.
120. Monteiro ML, Hokazono K, Cunha LP, Oyamada MK. Multifocal pattern electroretinography for the detection of neural loss in eyes with permanent temporal hemianopia or quadrantanopia from chiasmal compression. *The British journal of ophthalmology* 2012; **96**(1): 104-9.
121. Monteiro ML, Hokazono K, Cunha LP, Oyamada MK. Correlation between multifocal pattern electroretinography and Fourier-domain OCT in eyes with temporal hemianopia from chiasmal compression. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2013; **251**(3): 903-15.

122. Moon CH, Hwang SC, Kim BT, Ohn YH, Park TK. Visual prognostic value of optical coherence tomography and photopic negative response in chiasmal compression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2011; **52**(11): 8527-33.
123. Glassman AR, Melia M. Randomizing 1 eye or 2 eyes: a missed opportunity. *JAMA ophthalmology* 2015; **133**(1): 9-10.
124. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; **45**(6): 1716-24.
125. Ikeda H, Yoshimoto T. Visual disturbances in patients with pituitary adenoma. *Acta neurologica Scandinavica* 1995; **92**(2): 157-60.
126. Schmalisch K, Milian M, Schimitzek T, Lagreze WA, Honegger J. Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas - implications for neurosurgical management. *Clinical endocrinology* 2012; **77**(5): 728-34.
127. Eda M, Saeki N, Fujimoto N, Sunami K. Demonstration of the optic pathway in large pituitary adenoma on heavily T2 weighted MR images. *British journal of neurosurgery* 2002; **16**(1): 21-9.
128. Jacob M, Raverot G, Jouanneau E, et al. Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2009; **147**(1): 64-70 e2.
129. Garcia T, Sanchez S, Litre CF, et al. Prognostic value of retinal nerve fiber layer thickness for postoperative peripheral visual field recovery in optic chiasm compression. *Journal of neurosurgery* 2014; **121**(1): 165-9.
130. Rodieck. La Vision. Paris: De Boek Diffusion; 2003.
131. Akashi A, Kanamori A, Ueda K, Matsumoto Y, Yamada Y, Nakamura M. The detection of macular analysis by SD-OCT for optic chiasmal compression neuropathy and nasotemporal overlap. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; **55**(7): 4667-72.